

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

No 51

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Hanna RIPERT

De la Faculté de Médecine de Paris

Née le 12 avril 1890 à Gernsheim-sur-Rhin (Allemagne)

**DU TRAITEMENT
DE LA MALADIE D'ADDISON**

PAR L'EXTRAIT CORTICO-SURRÉNAL

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1933

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Hanna RIPERT

De la Faculté de Médecine de Paris

Née le 12 avril 1890 à Gernsheim-sur-Rhin (Allemagne)

**DU TRAITEMENT
DE LA MALADIE D'ADDISON**

PAR L'EXTRAIT CORTICO-SURRÉNAL

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1933

LE DOYEN : M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

Anatomie.	MM.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	ROUVIERE.
Physiologie.	PROUST
Physique médicale.	Léon BINET
Chimie médicale.	STROHL.
Bactériologie.	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales.	BRUMPT.
Pathologie médicale.	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.	CLERC.
Anatomie pathologique.	MARION.
Histologie.	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale.	CHAMPY.
Thérapeutique.	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive.	LOEPER.
Médecine légale.	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée.	LAIGNEL-LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	FIESSINGER.
	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale.	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	CUNEO.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
	MAUCLAIRE
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) . . . Pathologie médicale.
 BROCC. Pathologie chirurgicale
 BRULE. Pathologie médicale.
 CADENAT. Pathologie chirurgicale
 CATHALA. Pathologie médicale.
 CHABROL. Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. . . . Physiologie.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. Pathologie médicale.
 ECALLE. Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 Pathologie expérimentale.
 GASTINEL. Bactériologie.
 GATELLIER. Pathologie chirurgicale
 GAUDART D'ALAINES. Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. Histologie.
 HALPHEN. Oto-rhino-Laryng.
 HARVIER. Pathologie médicale.
 HAZARD. Pharmacologie.
 HUGUENIN. Anatomie pathologique
 N. Pathologie médicale.
 JOANNON. Hygiène.

MM.

LABBE (Henri) Chimie biologique
 LAROCHE (Guy). . . . Pathologie médicale
 Oto - rhino - laryngologie.
 LEVEUF. Pathologie Chirurgicale.
 LEVY-VALENSI. . . . Neuro-psychiatrie
 LIAN. Pathologie médicale.
 MONDOR. Pathologie chirurgicale
 MOREAU. Pathologie médicale
 MOULONGUET. . . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale
 Histologie.
 OBERLING. Anatomie pathologique
 OLIVIER. Anatomie.
 PIEDELIEVRE. . . . Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 QUENU.
 RICHT. Physiologie.
 SANJIE. Chimie biologique
 SEZARY. Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIER. Pathologie expérimentale.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER. Ophtalmologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

LEQUEUX. Obstétrique.
 LEROUX. Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. . . . Parasitologie.

MM.

RETTERRER. Histologie.
 ZIMMERN. Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI.Clinique médicale.
 CHIRAY.Clinique médicale.
 DU VOIR.Clinique médicale.
 BASSET.Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU.Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.Clinique chirurgicale.

MM.
 MOCQUOT.Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ.Clinique chirurgicale.
 LE LORIER.Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL.Clinique obstétricale.
 METZGER.Clinique obstétricale.
 GUENIOT

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDOUX-LEBARD.		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRESIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
GRAND OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de toute notre admiration et de nos senti-
ments respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HARVIER
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ

Dont nous avons tout particulièrement
apprécié les leçons cliniques si vivantes.
Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SIMONNET
DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT
CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ

En remerciements chaleureux pour toutes
les indications qu'il a bien voulu nous don-
ner.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAROLI
CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ

Qui a bien voulu tant de fois au cours de
nos études nous donner ses conseils.

A MONSIEUR BELIN
DIRECTEUR DE L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE DE TOURS

Avec ma vive reconnaissance pour sa
cordiale collaboration.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur Ch. ACHARD
M. le Professeur P. DUVAL
M. le Professeur Agrégé CADENAT
M. le Docteur GRENET
M. le Professeur LEGUEU
M. le Professeur GUILLAIN
M. le Professeur Agrégé METZGER
M. le Professeur GOUGEROT
M. le Professeur CLAUDE
M. le Professeur LEMAITRE
M. le Professeur TERRIEN
M. le Docteur HAMBURGER

A MONSIEUR ANDRÉ RIPERT

Avec ma profonde reconnaissance.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

En toute affection.

INTRODUCTION

C'est Addison, doyen des Professeurs du Guy's Hospital de Londres qui le premier, vers le milieu du siècle dernier a soupçonné le rôle vital joué par les capsules surrénales dans l'économie. Avant lui Rayer (1837) avait pu dire que l'étude des altérations des surrénales offrait jusqu'ici si peu d'intérêt qu'elle avait pu sans inconvénient, être négligée par les pathologistes et que leurs recherches n'avaient jeté aucune lumière sur les fonctions de ces organes.

Addison, frappé par ce syndrome clinique qui associe à une asthénie croissante une pigmentation intense des téguments accompagnée d'une atonie cardiovasculaire et qui « invariablement se terminait par la mort » rechercha « par l'examen le plus scrupuleux du cadavre, tout ce qui pourrait éclairer son jugement sur la nature du mal » (Trousseau). Il trouva dans ces cas de fréquentes lésions des glandes surrénales et il n'hésita pas à assimiler celles-ci au processus clinique observé (1855, « Sur les effets constitutionnels et locaux de la maladie des capsules surrénales »).

Brown Séquard, un an plus tard, fit l'ablation expérimentale de ces glandes et montra qu'elles sont indispensables à la vie.

Abelous et Langlois (1891) constatèrent, d'autre part, que la persistance d'une faible partie (1/10) de la substance corticale suffit pour éviter les accidents mortels.

Takamine (1901) isola l'adrénaline de la médullaire surrénale, et les expériences de Tournade et Chabrol apportèrent les preuves d'une adrénalinémie physiologique. Mais l'importance de la partie médullaire de la surrénale qui secrète l'adrénaline semble moins primordiale que celle de la partie corticale, qui à elle seule, peut maintenir la vie d'animaux décapsulés au 9/10 (Abelous et Langlois).

Puis ce sont les Américains qui démontrent par des nombreuses expériences la fonction vitale du Cortex. Swingle (1927), Rogoff (1927, 1928, 1929) préparent des extraits corticaux et les injectent à des animaux surrénalectomisés.

Rogoff et Stewart (1927) arrivent à la conclusion que les extraits cortico-surrénaux peuvent prolonger la période de survie des chiens décapsulés « au-delà des limites maxima observées chez les témoins. »

Swingle et Pfiffner (1930) étudient un extrait aqueux de cortico-surrénale « qui maintient la vie des chats ayant subi une surrénalectomie bilatérale. »

Comme conclusion à de nombreuses expériences, ces deux auteurs peuvent affirmer (1931) que « chats et chiens surrénalectomisés bilatéralement peuvent être tenus en vie et en santé normale indéfiniment, en leur injectant quotidiennement des doses adéquates d'hormone du cortex surrénal. »

D'autres auteurs sont arrivés aux mêmes conclusions.

Hartman (1930) publie le résultat de travaux analogues, constatant que l'on peut obtenir une substance à partir du cortex, capable de maintenir des chats surrénalectomisés en bonne santé et de permettre leur développement.

Se basant sur les résultats positifs de ces expériences, certains auteurs (Hartman, Rogoff, etc...) ont fait des essais cliniques en traitant par des extraits corticaux des syndromes d'insuffisance surrénale, mais ils se sont surtout attachés à l'étude du traitement de la maladie d'Addison, qui constitue le syndrome d'insuffisance surrénale le plus caractérisé au point de vue diagnostic.

Nous avons eu l'occasion de traiter par des extraits corticaux un cas de maladie d'Addison dans le service de Monsieur le Professeur Carnot.

Nous n'avons malheureusement pas pu obtenir une survie appréciable. Il s'agissait en effet d'un organisme épuisé par de nombreuses grossesses et par le surmenage constant d'une femme du peuple n'ayant jamais connu le repos et qui nous est arrivée à un moment où la maladie avait déjà fait d'énormes progrès.

Par ailleurs, nous n'avons jamais pu disposer de quantités suffisantes d'extraits corticaux pour permettre un traitement rationnel de l'affection.

Nous montrerons néanmoins que nous avons obtenu des résultats positifs permettant d'espérer que le traitement mis en œuvre pourra se montrer plus efficace

en d'autres circonstances en ce qui concerne cette maladie qui rentre dans le cadre des affections les plus désespérées.

Une revue d'ensemble des cas traités avec des succès plus ou moins accusés au cours de ces trois dernières années par les initiateurs de la méthode suivra notre observation personnelle.

Nous exposerons en parallèle les résultats obtenus par les extraits corticaux sur les *sympômes expérimentaux* d'une part et les *sympômes cliniques* d'autre part.

Un court rappel des fonctions connues de la surénale sera utile. Les tableaux cliniques laissent d'ailleurs supposer l'existence de nombreuses autres fonctions inconnues encore à l'heure actuelle.

L'INSUFFISANCE SURRENALE EN GENERAL

Généralités.

Dans l'état actuel le moyen de choix pour démontrer le rôle endocrinien d'un organe réside dans sa suppression.

Les troubles provoqués par l'absence de cet organe mettent en évidence son utilité. On essaie ensuite de compenser l'absence de l'organe et de prévenir ou de guérir les troubles provoqués, soit en injectant des extraits plus ou moins purifiés préparés à partir d'organes absents d'une part, soit en faisant des greffes ou des implantations d'autre part.

Dans ces conditions on démontre que l'activité de la glande dépend non d'une action nerveuse mais de la formation d'une substance que l'on peut chercher à isoler.

Les expériences basées sur l'ablation et la compensation n'ont qu'une signification limitée du point de vue clinique. En effet, elles ne concernent que l'hypo-fonctionnement ou la suppression totale de la fonction.

On se contente expérimentalement de réaliser une

déficience totale, brutale, de la fonction de la glande considérée. (Insuffisance suraigue.)

Il est beaucoup plus difficile d'obtenir des destructions partielles ou lentes, progressives, correspondant au processus subaigu tel qu'on l'observe chez l'homme. En outre, même lorsqu'on arrive à faire des destructions lentes, il est rare que le syndrome obtenu corresponde aux syndromes observés en clinique, toujours complexe dans leur étiologie et leurs manifestations.

On rencontre encore plus de difficultés au point de vue expérimental à réaliser l'hyperfonctionnement de la glande, car on ne fait en général qu'inonder l'organisme du principe actif de la glande considérée, mais il est exceptionnel que l'on réussisse à stimuler la glande en place. Les deux cas les plus nets dans lesquels cette action est réalisée par voie hormonale sont l'action de l'hypophyse antérieure sur la thyroïde et sur l'ovaire.

Dans le cas de la surrénale qui nous intéresse, l'étude est compliquée du fait que la glande est composée de deux parties très distinctes l'une de l'autre, tant au point de vue de l'anatomie et de l'anatomie comparée, qu'à celui de l'histologie et de l'embryologie. La chimie aussi nous montre que les deux parties de la glande contiennent des substances de nature très différentes.

Nous savons que :

La *section* montre déjà à *l'œil nu* deux substances différentes : l'une centrale, dite *médullaire*, l'autre périphérique : *corticale*.

La substance *médullaire* est molle, friable, elle s'altère rapidement et se liquéfie en quelques heures après la mort.

La substance *corticale* est ferme, d'aspect strié et divisé en plusieurs couches concentriques.

La substance *médullaire* est constituée de grandes cellules avec des granulations chromaffines où se trouve localisée l'adrénaline.

On y rencontre parfois des cellules nerveuses qui expliquent son origine embryologique. La substance médullaire provient d'ébauches issues du *tube nerveux* en même temps que celles qui fourniront les ganglions spinaux et sympathiques, appelés les paraganglions et dont les fonctions sont encore mal déterminées. La surrénéo-médullaire et les paraganglions ont ce caractère commun d'avoir la même affinité pour les sels de chrome qu'ils retiennent avec énergie en se colorant en jaune, d'où le nom d'organes chromaffines.

Les cellules de la médullaire prennent une coloration verte avec le perchlorure de fer (Vulpian). Les cellules de la *substance corticale* sont bourrées d'enclaves constituées par des graisses et du pigment. Certaines de ces graisses sont solubles dans le xylol, le chloroforme, l'éther; d'autres le sont moins (lécithine, cholestérol).

Au point de vue *embryologique* : La surrénéo-corticale a une origine bien différente de celle de la médullaire. Elle naît de l'*épithélium cœlomique* dans le voisinage des éléments génitaux et rénaux. Cette origine commune confère à la surrénale, aux glandes gén-

tales et aux reins une symbiose fonctionnelle que l'on retrouve dans certains syndromes cliniques.

L'intimité de connexion de ces deux tissus n'est d'ailleurs pas aussi complète chez certaines espèces d'animaux.

Chez les Sélaciens, la glande corticale est située à distance de la substance médullaire. Les deux substances s'accolent chez les reptiles et se pénètrent irrégulièrement chez les oiseaux. C'est seulement chez les mammifères que le paraganglion est totalement enveloppé par la substance corticale.

A) L'INSUFFISANCE SURRENALE EXPERIMENTALE

1° Surrénalectomie totale.

a) *En un temps.*

La surrénalectomie totale en un temps réalise le tableau de *l'insuffisance suraigüe*.

L'animal de choix est le chien ou le chat, le lapin ou le rat ayant trop souvent des surrénales accessoires. Les symptômes observés sont à peu de chose près les mêmes et le tableau clinique est assez uniforme.

L'animal opéré devient rapidement apathique, immobile et respire avec difficulté. Son état de prostration s'accuse peu à peu. Il refuse tout aliment et il a quelquefois des vomissements. La pression sanguine baisse d'abord brusquement de 20-30 mm. de Hg., puis progressivement (Strohl et Weiss). Le cœur est lent et irrégulier, le pouls petit et faible. La respiration

d'abord accélérée devient rare et profonde aux approches de la mort. La température tombe au-dessous de la normale surtout dans les dernières heures. Rarement on observe des convulsions chez le chien ou le chat (Tournade). L'animal succombe au bout d'un nombre d'heures variant entre onze et trente heures, s'il n'a reçu aucun traitement.

b) Surrénalectomie en deux temps.

Après l'ablation d'une seule glande l'animal maigrit (Abelous et Langlois). Il présente parfois des troubles nerveux tardifs. Il résiste mal aux infections. Chez le jeune chien on note un retard de développement.

L'ablation au bout d'un mois de la surrénale restante montre que celle-ci s'est hypertrophiée. L'animal succombe dans les mêmes conditions que précédemment.

2° La destruction lente des surrénales.

La destruction lente des surrénales a été réalisée par des différentes méthodes, sans toutefois obtenir un tableau d'*insuffisance surrénale subaiguë ou chronique* comparable à celui que l'on observe en clinique humaine.

Les procédés employés ont été : la cautérisation, la ligature vasculaire, la destruction des filets nerveux, l'injection des liquides caustiques ou sclérosants, (alcool, acide chromique, chlorure de zinc, acide arsénieux, acides gras, l'injection de sérums cyto-toxiques). On a également employé les radiations. Zimmer et

Cottenot ont fait usage des rayons X, d'autres du radium.

Oppenheim et Lœper injectant dans le tissu péri-rénal des surrénales des autolysats de bacilles tuberculeux, voient mourir ces animaux rapidement amaigris, diarrhéiques et asthéniques en quinze à vingt jours.

De l'ensemble de ces diverses expériences, il résulte que les symptômes cliniques dominants de l'insuffisance lente expérimentale sont: l'asthénie et l'amyotrophie, l'amaigrissement et l'hypothermie.

La mélanodermie n'a jamais pu être reproduite expérimentalement, quoique certains auteurs aient constaté qu'un excès de mélanine apparaît dans des fragments de peau prélevés sur des chiens morts de surrénalectomie, si les pièces sont conservées à la chaleur et à l'humidité.

Les symptômes humoraux observés sont les suivants : Augmentation du taux de *l'urée sanguine*, qui coïncide en général avec un abaissement de la glycémie (Hartman).

Le coefficient azoturique s'abaisse (Noël, Paton, Mariani).

La *créatine* apparaît dans les urines (Roux et Tailandier).

Le *glycogène hépatique* diminue ou disparaît (Porges, Schwartz, Wacker, etc...).

La sensibilité de l'animal à *l'insuline* s'accuse (Lewis, Hallion, Gayet).

La *Cholestérinémie* diminue.

L'animal offre une *résistance* moindre aux *infections* et aux *intoxications*.

Gluthation : son taux est abaissé.

3° *Aperçu sur les fonctions de la surrénale.*

La physiologie expérimentale continue à nous montrer cette distinction dans le fonctionnement de la surrénale puisque le cortex seul est indispensable à la vie, c'est la médullaire qui à l'état actuel de nos connaissances ne paraît pas l'être dans les mêmes proportions.

La substance médullaire secrète l'adrénaline. On sait que l'adrénaline a une action vaso-constrictive énergique, maintenant le tonus cardio-vasculaire. Par ailleurs, elle ralentit le rythme respiratoire. De plus, elle intervient dans le métabolisme des hydrates de carbone en produisant de l'hyperglycémie et de la glycosurie. Elle active le métabolisme basal. Enfin, elle a une action sur le muscle strié dont elle renforce l'excitabilité et la contractilité; notamment, en ce qui concerne certains addisoniens, les recherches cliniques ont montré à l'aide de l'ergogramme que le travail augmente en intensité et en durée lorsqu'on fait intervenir les extraits corticaux.

La cortico-surrénale est à la fois un organe d'accumulation et un organe de sécrétion. Elle fixe les toxines que charrie le sang. Elle les neutraliserait par la lécithine qu'elle élabore. Toutes les causes qui provo-

ent l'accumulation des produits toxiques dans l'organisme, gestation (Guiyesse), tétanisation (Bardier et Baume), déterminent dans la substance corticale une augmentation de lécithine et parfois du pigment. Parallèlement, il y a hypertrophie de la surrénale. La cortico-surrénale peut donc être considérée comme un organe de sécrétion lipoïdique aussi bien qu'un régulateur du taux des lipoïdes, ce qui a été prouvé surtout pour la cholestérine.

Les données chimiques et biologiques se complètent pour montrer que les cellules du cortex se déchargent de leur cholestérine dans le sang (Mulon et Porak).

La corticale intervient également dans le métabolisme du soufre (Loeper, Decourt et Garnier).

B) L'INSUFFISANCE SURRENALE EN CLINIQUE

1° Historique.

Le travail fondamental d'Addison a été repris et analysé un an après sa publication par Lasègue (1856). En 1866, Jaccoud rapporta 127 observations de la « maladie bronzée ». Puis Trousseau donna la magistrale description de ce syndrome clinique qu'il proposa d'appeler : maladie d'Addison. Depuis lors la séméiologie de cette entité morbide n'a pas fait beaucoup de progrès, de l'avis même des auteurs américains, qui se sont occupés des recherches concernant l'hypo-fonctionnement surrénal.

Dieulafoy et Bresse isolèrent les formes frustes de la

maladie d'Addison, en particulier les formes sans mélanodermie. Mais une précision s'impose : Sans mélanodermie il n'y a pas de maladie d'Addison. Aussi Sergent et Bernard (1898) ont-ils donné le nom « *d'insuffisance surrénale* » au syndrome d'hypo-fonctionnement surrénal sans mélanodermie.

2° L'insuffisance surrénale sans mélanodermie.

(Syndrome de Sergent et Bernard.)

Forme chronique.

Elle est caractérisée par de l'asthénie et des troubles circulatoires liés à l'hypotension artérielle constante. Il s'y joint des troubles digestifs nerveux et généraux.

L'*asthénie* a dans l'insuffisance surrénale ce caractère particulier de traduire immédiatement une diminution de la résistance à la fatigue. Des instruments précis enregistrent cette force musculaire rapidement épuisée (Ergographe de Mosso, Dynamomètre de Régnier).

L'*asthénie* s'accroît au cours de la maladie et devient extrême, les malades sont immobiles dans leur lit et hésitent à faire le moindre mouvement.

Troubles circulatoires. — L'atonie cardio-vasculaire produit une hypotension considérable et constante. On a enregistré des Mx de 6 et même de 5 et des Mn descendant jusqu'à 2.

Dans les cas extrêmes on ne peut plus mesurer la tension artérielle par les appareils connus. Beaucoup

de malades vivent des années avec une *tension artérielle* de 8-5 environ.

Le pouls est toujours petit et rapide. Chez ces malades la circulation périphérique est insuffisante et leurs extrémités sont refroidies, souvent cyanosées. Il existe une tendance marquée à la syncope. « La ligne blanche » de Sergent est un autre signe de collapsus vasculaire.

Troubles digestifs. — Précocement et alarmante, l'anorexie entraîne un amaigrissement rapide. Les nausées matinales sont fréquentes et, plus tard dans les cas graves, les vomissements deviennent quotidiens.

La constipation opiniâtre est la règle, entrecoupées de crises diarrhéiques.

Troubles nerveux. — Les douleurs, surtout lombaires, ne manquent presque jamais. Elles sont encore fréquentes au creux épigastrique et au niveau des articulations. La céphalée peut être violente. Il existe des troubles du sommeil. Ces malades ont souvent des insomnies nocturnes et sont somnolents dans la journée.

Vers la terminaison de la maladie on peut observer des convulsions et du délire.

3° L'INSUFFISANCE SURRÉNALE AVEC MELANODERMIE (Maladie d'Addison.)

Description clinique.

La maladie d'Addison comprend tous les signes de l'insuffisance surrénale précédemment décrits, asso-

ciés à une pigmentation des téguments et des muqueuses à caractères spéciaux.

Les parties les plus atteintes sont le visage, le dos des mains et les organes génitaux. La coloration de la peau est d'abord jaunâtre, puis bronzée, imitant le hâle du bord de la mer. Puis elle devient noirâtre avec des plaques plus ou moins foncées. Les muqueuses des lèvres, surtout à leur face interne sont noires dans les cas avancés. Toute la muqueuse buccale est de couleur ardoisée, ainsi que les muqueuses génitales. D'une façon générale, les parties exposées à l'air, ainsi que les parties où la peau est la plus fine, comme à la face interne des cuisses et aux aisselles, sont les plus colorées.

Syndrome humoral.

Formule sanguine.

L'anémie secondaire est fréquente avec diminution du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine.

Urée. — L'azotémie est augmentée au moment des crises de l'insuffisance surrénale aiguë.

Urines. — Elles sont rares et hypertoxiques et contiennent de la créatinine (Athanasii et Gradinesco).

Glucides. — On constate également un abaissement de la glycémie (surtout au moment des crises) et du glycogène hépatique.

Cholestérine. — On note aussi une diminution du taux de la cholestérine dans le sang.

Métabolisme basal. — Il est diminué.

C) THERAPEUTIQUE

1° Thérapeutique spécifique.

a) *Les substances employées.*

Le traitement de la maladie d'Addison est entièrement opothérapique. On a employé la glande totale et l'adrénaline. Depuis quelques années la thérapie par les extraits du cortex, débarrassé de la médullaire, semble donner des résultats supérieurs à ceux obtenus par le traitement par la glande totale et l'adrénaline, soit que ces deux dernières substances aient été employées seules ou associées l'une à l'autre.

La *glande totale* se donne par ingestion de glandes fraîches ou desséchées ou mieux par injections sous-cutanées d'extraits.

Les résultats obtenus par ce traitement sont très variables. Il y a presque toujours une légère amélioration de certains symptômes, la tension se relève un peu, l'anesthésie est moins marquée, les troubles digestifs s'amendent dans quelques cas. Mais le plus souvent cette amélioration n'est pas durable et la maladie reprend son cours inexorable. Quelques observations de guérison cependant ont été publiées (Pentz, « guérison d'un syndrome d'Addison par l'ingestion de glande crue »).

Mais quoi qu'il en soit, l'opothérapie n'a pas à son actif des résultats expérimentaux aussi probants que ceux fournis par la thérapie corticale et les résultats

obtenus en clinique, par l'une et par l'autre méthode, sont en faveur de la thérapie corticale.

L'*adrénaline* par voie buccale ou sous-cutanée est rarement employée seule dans le traitement de la maladie d'Addison, mais associée soit à la glande totale, soit aux extraits corticaux. Les propriétés cardio et angiotoniques de l'adrénaline ne sont d'ailleurs pas toujours évidentes dans le traitement de ce syndrome.

L'efficacité de l'action de l'adrénaline n'a pas été démontrée, puisque le processus pathologique essentiel de la maladie d'Addison est situé dans la portion corticale de la surrénale et non pas dans la médullaire (Wells et Brenner).

Pour certains auteurs on peut associer l'adrénaline au traitement par la cortine sans inconvénient, mais également sans en attendre des résultats positifs (Harrop). Pour d'autres, l'adrénaline a un effet toxique et doit être évitée (Rogoff).

L'*extrait cortical*, la cortine, utilisée en injections, chez le chien et le chat surrénalectomisés est capable de maintenir la vie de ces animaux indéfiniment. Il est évident que l'action des extraits chez des animaux sains, dont les organes étaient en plein fonctionnement au moment de l'ablation des surrénales et celle que l'on peut obtenir dans le syndrome d'Addison à étiologie complexe, chez des malades dont l'organisme général est déjà déficient, ne sont pas identiquement superposables. Il est hors de doute que beaucoup de ces cas sont compliqués par une tuberculose évoluant ailleurs dans l'organisme et on ne doit pas s'attendre à influencer le progrès de ces processus distants.

Mais l'application clinique des études expérimentales (Rogoff et Stewart, Swingle et Pfiffner, Hartman et Rowntree, etc..) a établi d'une façon certaine l'importance primordiale de la déficience de l'hormone corticale dans la pathogénie de la maladie d'Addison.

La démonstration de cette déficience est une indication précise pour le traitement de ce syndrome par les extraits purifiés du cortex qui contiennent vraisemblablement une hormone à laquelle on a provisoirement donné le nom de *cortine*.

Quel est maintenant le critérium d'activité d'une préparation d'extrait cortico-surrénal ?

*Définition de l'action pharmacodynamique
de la cortine.*

Essais de titrage.

La plupart des effets dûs aux troubles du fonctionnement surrénal, tels qu'ils ressortent du comportement des sujets atteints de la maladie d'Addison et des animaux décapsulés ont été proposés pour apprécier l'activité de l'hormone cortico-surrénale, comme cela ressort du travail de H. Simonnet (fév. 1932) sur l'action des extraits surrénaux. Voici les précisions qu'apporte cet expérimentateur :

1° Dès 1926, Kuhl déterminait l'activité des extraits cortico-surrénaux par leur capacité à rétablir un *rythme respiratoire* normal chez le cobaye décapsulé. Chez celui-ci on observe d'une manière intermittente

de courtes périodes d'apnée suivies de bradypnée, après quoi la respiration redevient normale.

Kuhl a utilisé également les modifications de la *fatigabilité*. Dans les conditions expérimentales où il était placé, l'excitation faradique ininterrompue pendant sept à neuf heures du sciatique chez le cobaye, n'entraîne pas de fatigue apparente, tandis que chez le cobaye décapsulé, celle-ci apparaît après une dizaine de minutes.

Ces deux méthodes sont d'application quantitative difficile, car les modalités de réaction de l'animal décapsulé varient rapidement au fur et à mesure que la survie se prolonge, surtout si les extraits employés ne possèdent pas une activité suffisante pour ramener l'animal à l'état normal.

2° Les extraits cortico-surrénaux doués du pouvoir substitutifs chez l'animal décapsulé exercent chez l'animal impubère (rat) une action *gonadotrope* assez marquée qui s'observe aussi bien chez le mâle que chez la femelle (Corey et Britton).

Malgré l'intérêt physiologique et pathologique de cette constatation, il n'est pas encore possible de l'utiliser et son caractère quantitatif est évidemment insuffisant.

3° *La protection vis-à-vis des toxiques* constituerait la base d'une méthode intéressante, surtout si elle pouvait être appliquée chez l'animal normal. L'activité d'un extrait cortico-surrénal serait alors définie par son pouvoir protecteur vis-à-vis d'une substance toxique déterminée.

Les résultats obtenus par Houssay et Marenzi sur le rat sont bien suggestifs à cet égard. La même dose de morphine (0 mg. 05 par gramme de rat) détermine une mortalité de 78 p. 100 chez les sujets décapsulés qui n'ont pas reçu préalablement d'extrait cortico-surrénal, alors que la mortalité n'est que de 29 % chez les animaux qui ont été traités.

L'affinité de la surrénale pour les toxines microbiennes, le rôle de cette glande endocrine dans l'évolution de certains processus infectieux, rendent très intéressantes les recherches qui pourraient être faites dans cette voie.

4° L'action sur le *métabolisme de base* des animaux décapsulés est bien nette, mais il ne semble pas que cet effet ait été recherché sur le sujet normal, chez lequel d'ailleurs les autres mécanismes compensateurs mis en jeu viennent compliquer le problème. Il en est de même de la réserve alcaline.

5° Mais se rapportant directement au métabolisme général, l'étude de la *résistance* des sujets décapsulés ou même des sujets à surrénales lésées *vis-à-vis des variations de la température extérieure* et en particulier de l'abaissement de celle-ci, mérite d'être prise en considération.

Les recherches de Hartmann, Brownell et Crosby montrent que l'injection de 0 cc. 4 à 0 cc. 5 d'extrait (correspondant à 50 gr. de *cortex* par centimètre cube) permet au rat décapsulé de maintenir sa température centrale quand la température extérieure est abaissée,

alors que, chez l'animal décapsulé non traité, la température corporelle s'abaisse progressivement.

6° Le *taux de l'azote non protéique s'élève chez l'animal décapsulé.*

Il serait intéressant de rechercher chez le sujet normal, soumis à un régime alimentaire constant, les variations de l'azote non protéique, uréique et résiduel, à la suite d'injections d'extraits cortico-surrénaux.

Il en serait de même des variations de la chlorémie et du taux du potassium plasmatique, recherches qui suggéreraient d'abord la possibilité d'étudier in-vitro l'équilibre ionique entre les globules et le plasma.

Un certain nombre de résultats ont déjà été obtenus chez l'animal décapsulé ou chez l'animal normal.

Zwemer, Zwemer et Sullivan ont observé que chez l'animal normal (lapin, chien, chat) une dose correspondante à 0 gr. 25 de *glande totale* par kilogramme d'animal déterminait dès la première heure l'*élévation de la chlorémie*. La réserve alcaline qui s'abaisse d'ailleurs si l'extrait contient de l'adrénaline, s'élève vers la cinquième heure, le maximum étant atteint en vingt-quatre à quarante-huit heures. En ce qui concerne l'azote non protéique, il diminue si son taux était primitivement élevé, il s'élève s'il était normal.

Dans une série de recherches récentes nous avons obtenu quelques résultats intéressants concernant l'*action hyperglycémiante*.

Nous avons *utilisé des extraits* préparés suivant une technique dérivée de celle de *Swingle et Pfiffner*. Ces extraits ne contiennent d'adrénaline décelable par

l'essai chimique ou par l'essai physiologique. Ils sont mis en solution huileuse et administrés par voie sous-cutanée au chien normal.

A des doses correspondant à 0 gr. 25, 1 gramme de glande fraîche par kilogramme d'animal, ces extraits déterminent une hyperglycémie dont les caractéristiques peuvent se résumer ainsi :

Cette hyperglycémie se produit assez lentement, elle ne devient en effet nette que douze à vingt-quatre heures environ après l'injection, mais par contre elle est durable et, en pratiquant des injections quotidiennes, l'hyperglycémie peut être maintenue pendant plusieurs semaines. Le retour au taux normal s'effectue assez lentement.

A titre d'exemples nous donnons dans les tableaux suivants les résultats de deux séries d'essai dans lesquelles les injections ont été faites quotidiennement, dans la première à une dose correspondant à 5 grammes, dans la seconde à 20 grammes de glande fraîche par animal.

Injections quotidiennes d'extrait de corticosurrénale correspondant à 5 grs. de glande fraîche par animal.

Extrait utilisé	Taux initial	Glycémie pendant la période d'injections				
		1 ^{re} sem.	2 ^e sem.	3 ^e sem.	4 ^e sem.	5 ^e sem.
GF 7	925	985	1050	1085	1085	1085
GF 7	940	940	1125	1160	1125	1125
GF 7	820	1200	—	—	—	—

*Injectons quotidiennes d'extrait de corticosurrénale correspondant à 20 grs.
de glande fraîche par animal.*

Extrait utilisé	Taux initial	Glycémie pendant la période d'injections		Glycémie après la cessation des injections	
		1 ^{re} sem.	2 ^e sem.	1 ^{re} sem.	2 ^e sem.
GF 7	935	1035	—	—	—
GF 7	980	1000	—	—	—
GF 15	980	1045	1650	1245	950
GF 15	920	995	1545	1210	960
GF 15	900	1140	1595	1300	1155

Ainsi qu'on peut s'en rendre compte par ces exemples, l'élévation de la glycémie peut atteindre 30 à 60 p. 100 de la glycémie initiale. Les essais sont encore trop peu nombreux pour qu'on puisse conclure à la proportionnalité stricte avec la dose injectée.

Insistons sur le fait que ces variations de la glycémie ne sont pas dues à la présence d'adrénaline dans les extraits.

En effet, la recherche directe de l'adrénaline dans les extraits s'est montrée négative par la réaction de Bailly; d'autre part, les extraits hyper-glycémiantes sont sans action sur la pression artérielle quand on les injecte par voie veineuse chez le chien anesthésié. Enfin l'hyperglycémie post-adrénalinique est fugace et, en répétant les injections quotidiennes, on ne réussit pas à obtenir une hyperglycémie durable analogue à celle que nous ont donné nos extraits.

Le mécanisme de l'action hyperglycémiantes de ces extraits surrénaux n'a pas encore été étudiée.

Chez l'animal normal, on peut se demander s'ils agissent sur la glande surrénale elle-même; mais ce

mode d'action n'est plus valable chez l'animal surrénalectomié. Peut-être s'agit-il d'une action sur la glyco-génolyse hépatique ou musculaire ?

L'hypothèse d'une influence sur la sécrétion insulienne ne paraît pas valable, car les extraits cortico-surrénaux ne s'opposent pas à l'hypo-glycémie insuliniennne (Britton et Silvette).

Quoi qu'il en soit, l'étude particulière de cette action mérite d'être poursuivie, tant chez le sujet normal que chez le sujet frappé de déficience surrénal spontanée ou provoquée, au point de vue thérapeutique et au point de vue expérimental.

Hartman (octobre 1932) propose de définir l'action pharmacodynamique de la cortine à l'aide de la mesure à l'ergographe de l'augmentation de la résistance à la fatigue et de la capacité de faire un effort soutenu.

Pour Rogoff (octobre 1932) le critérium de la valeur d'un extrait cortical au point de vue expérimental étant la possibilité de prolonger indéfiniment la vie des animaux décapsulés, au point de vue clinique, son action ne saurait être appréciée autrement. L'auteur publie un tableau de vingt-et-un cas traités par un extrait cortical « l'interrénalin ». Une des observations accuse une survie de sept ans et demi. Il compare ce tableau à un autre de douze cas non traités par l'extrait cortical, dont sept cas traités par d'autres méthodes et cinq cas sans aucun traitement. Dans ces deux séries d'observations les survies sont de neuf mois à un an et demi seulement.

Malheureusement la prolongation de la vie d'un Addisonien ne peut constituer un moyen de titrage du produit.

Il est donc nécessaire que les recherches expérimentales, tendant à préciser l'action pharmacodynamique d'un extrait cortico-surrénal, et pouvant servir de moyen de titrage, se poursuivent simultanément avec les essais cliniques qui se bornent à enregistrer les améliorations produites sur certains symptômes, et à suivre la durée de la survie des sujets traités en les comparant à celle des sujets non traités.

Néanmoins, nous n'ignorons pas que le problème grave de la durée de survie d'un Addisonien, si variable d'un sujet à l'autre, reste entièrement à résoudre. C'est ce qui rend les résultats du traitement peu concluants.

Dans l'état actuel de la question, pour apprécier l'action de la cortine, il importe :

- 1° De noter l'état général du sujet et les progrès de la maladie avant le début du traitement;
- 2° De rechercher les améliorations obtenues;
- 3° D'enregistrer la durée de la survie.

*Préparation des extraits corticaux,
mode d'emploi thérapeutique.*

Les auteurs américains ont employés des extraits aqueux et des extraits lipoïdiques.

L'importance de la préparation du produit réside dans sa pureté. L'extrait cortical doit être débarrassé aussi complètement que possible des traces d'adrénaline qu'il contient.

Le produit que nous avons employé pour le traitement de notre malade dans le service de Monsieur le Professeur Carnot a été préparé par son chef de laboratoire M. Simonnet, Professeur à l'Ecole vétérinaire d'Alfort :

Les capsules surrénales, prélevées sur des sujets de l'espèce bovine, sans distinction de sexe, sont placées immédiatement sous glace, et transportées au laboratoire; les glandes sont rapidement débarrassées du tissu conjonctif et adipeux qui les entoure et la substance corticale, séparée aussi exactement que possible de la substance médullaire, est broyée au Latapie. La purée est mise à macérer à froid dans dix volumes d'alcool à 95°. L'extrait obtenu après filtration est évaporé à sec et le résidu est repris par le toluène; on sépare les phosphatides par addition d'acétone. Les liqueurs acétoniques sont concentrées à sec. Le résidu repris par l'éther de pétrole est soumis à plusieurs épuisements par l'eau légèrement alcaline pour éliminer l'adrénaline, il est finalement déshydraté et concentré. L'extrait sec ainsi obtenu est repris par l'huile d'olive neutre stérile et mis en ampoules colorées.

La *concentration du produit* peut être variable. Pour l'extrait cortical préparé par M. Simonnet, 1 cc. correspond à environ 20 grammes de glande fraîche.

Les doses employées diffèrent suivant l'état du sujet. Un état grave exige des quantités plus importantes de produit. Toutefois les doses ne dépendent pas uniquement de l'intensité des symptômes observés, mais encore d'autres facteurs inconnus à l'heure actuelle.

La *voie d'introduction* peut être par os, parentérale ou intra-veineuse.

Cette dernière voie s'emploie guère que dans des cas avancés et pendant des crises d'insuffisance aiguë au cours de la maladie d'Addison, quand on veut agir vite.

La voie sous-cutanée semble préférable à la voie buccale.

La *durée du traitement* est indéfinie. Les malades qui veulent conserver les améliorations obtenues doivent continuer le traitement; ils peuvent d'ailleurs se faire les injections eux-mêmes.

2° *Traitement adjuvant.*

Ces malades doivent éviter le surmenage physique aussi bien qu'intellectuel et émotif.

Il leur faut un régime de grand air avec exercice très modéré, et suivant les cas du repos prolongé.

Il y a avantage à inclure dans l'alimentation autant d'hydrates de carbone que le malade veut bien en absorber. Il faut restreindre les aliments protéiques que les malades refusent d'ailleurs d'eux-mêmes.

On peut donner des liquides sucrés et également salés par les diverses voies, surtout au moment des crises, pour combattre l'hypoglycémie et la déshydratation.

Un entourage psychothérapique est précieux pour ces malades.

ETUDE ANALYTIQUE DE QUELQUES CAS

A) Observation personnelle.

Notre malade, femme âgée de 38 ans, est entrée dans le service le 17 décembre 1932. Elle se plaignait d'une grande fatigue et de douleurs épigastriques intenses. Depuis trois ans, moment de sa dernière grossesse, la malade se sentait très fatiguée. Mais ce manque de forces s'est surtout accusé depuis six mois. C'est à ce moment aussi que la malade remarqua un brunissement de son teint, la perte de l'appétit et un amaigrissement qui allait en progressant.

Au cours de ces deux derniers mois la fatigue s'accroît nettement. La malade doit interrompre son travail dans une usine de chromage où elle essuie les pièces. Elle attribue ces troubles à ce travail, mais une enquête faite par l'un de nous montre qu'aucun cas d'amaigrissement ou de pigmentation n'a été constaté dans ce métier ⁽¹⁾.

(1) Nous avons un moment pensé attribuer une origine professionnelle à l'affection dont était frappée notre malade.

L'affinité de certains constituants de la surrénale pour les sels de chrome, l'assertion que plusieurs de ses camarades de l'atelier avaient maigri rapidement et avaient dû cesser leur travail, nous avaient orienté vers cette étiologie.

La littérature scientifique et les documents du bureau inter-

La malade s'essouffle facilement et elle a des étourdissements. Des vomissements apparaissent dans la matinée, vomissements acides, peu abondants, jaunâtres, filants.

Le 1^{er} décembre la malade présente ce qu'elle appelle « son intoxication », qui survient par crises.

Ces crises sont caractérisées par une faiblesse extrême, la malade ne peut plus se tenir sur ses jambes. Elle a des vertiges et des éblouissements.

Les douleurs s'intensifient à la base du thorax, douleurs en barre à maximum épigastrique, douleurs continues avec paroxysmes violents.

Le lendemain apparaissent des vomissements très abondants. La malade rejette une cuvette de liquide

national du travail concernant l'intoxication par les sels de chrome ne nous ont fourni aucun document permettant de confirmer cette hypothèse.

Quelques tentatives d'intoxication par le bichromate de potassium faites sur le cobaye ne nous ont donné aucun résultat probant.

Par ailleurs, les renseignements qui nous ont été aimablement fournis par M. Charonnat, inspecteur des Etablissements classés, ainsi que ceux que nous avons pu également, grâce à son intervention, obtenir directement auprès du directeur d'un atelier de chromage à Paris, nous permettent de penser que les seuls accidents directement attribuable à cette profession sont : la perforation de la cloison nasale et la nécrose plus ou moins profonde des mains et des pieds. Dans aucun cas on ne relève de troubles à allure chronique, même chez des personnes ayant travaillé cinq ou six ans consécutifs dans cette industrie.

Nous devons cependant reconnaître que cette constatation ne prouve toutefois pas que le séjour dans un atelier de chromage ne puisse exercer une action défavorable sur un organisme déjà ébranlé par l'infection bacillaire, mais il s'agit dans ce sens d'une action favorisante occasionnelle et non d'un fait déterminant.

verdâtre. En même temps une diarrhée verdâtre et fétide fait place à la constipation opiniâtre d'avant.

En deux ou trois jours tout rentre dans l'ordre. Mais, depuis cette dernière crise, la malade reste particulièrement fatiguée; elle ne dort pas et souffre de la région épigastrique. Elle n'a pas de vomissements, mais la constipation continue, entrecoupée de crises diarrhéiques. La malade doit garder le lit.

Antécédents personnels : La malade a eu de fréquentes « bronchites ». Mère de six enfants, dont quatre vivants, un mort en bas âge de méningite, une fille morte à 18 ans, une fille de 12 ans, ayant eu une péritonite et traitée chirurgicalement, une fille de 16 ans toussée.

Abandonnée par son mari, éthylique, elle doit subvenir aux besoins de ses enfants.

Sa mère est morte à 46 ans d'un néo du foie; son père, éthylique, est mort d'une pleurésie.

Au moment de son entrée à l'Hôpital elle est très fatiguée et elle ne peut se tenir debout.

L'*asthénie* de la malade est telle qu'elle répond à peine aux questions. Très amaigrie, son poids est de 47 kgr.; elle a perdu 10 kgr. dans l'année.

Ce visage émacié frappe immédiatement par sa *pigmentation intense*. Il est d'un brun foncé et des taches ardoisées s'étalent sur le cou. Les lèvres sont noirâtres. Sur la face interne des joues on trouve des plaques de pigmentation foncée.

La face dorsale des mains et des avant-bras pré-

sente une coloration brune sale. A ce niveau la peau est sèche et écailleuse, les mains sont froides.

Sur l'abdomen on note également l'existence de cette pigmentation intense surtout au niveau de la ligne médiane. On ne trouve pas la raie blanche de Sergent.

Le pli interfessier est très coloré, ainsi que la face interne des cuisses. Les muqueuses génitales sont violacées.

La malade accuse l'existence de douleurs spontanées dans la région lombaire et à la base du thorax, provoquées dans la région hépatique. On trouve de plus une douleur à la pression des masses musculaires, surtout des adducteurs. Par ailleurs la malade révèle de l'hyperesthésie à territoire non localisé. On ne peut la toucher, sans provoquer des plaintes répétées.

Les bruits du cœur sont sourds, petits, rapides, mais réguliers. Le pouls est à 96; petit et faible.

La *tension artérielle* est très difficile à prendre. On perçoit quelques battements faibles aux environs de 7, mais la minima est imperceptible.

La *respiration* est insuffisante au sommet droit. Le rythme respiratoire est un peu accéléré. La malade ne tousse pas et n'expectore pas. Une radiographie pratiquée ne montre rien d'anormal.

Les *troubles digestifs* sont très marqués. L'anorexie est presque absolue, avec dégoût pour la viande et les graisses. Il y a des nausées matinales, fréquemment suivies par des vomissements. La constipation fait place par moments à des crises de diarrhée.

Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.
Les réflexes sont normaux.

La malade dort mal; elle a souvent des insomnies.
Elle est habituellement bien réglée tous les vingt-cinq jours.

On constate une légère hypertrophie du corps thyroïde, hypertrophie diffuse avec consistance un peu augmentée. Il n'y a pas de tremblement ni d'exophtalmie.

La radiographie de la région surrénale ne montre rien d'anormal.

La température est normale.

On institue chez la malade un traitement par l'extrait surrénal total : 0 gr. 20 par jour sous-cutané, dès le 17 décembre, jour de son admission.

Les premières injections sont bien tolérées.

La tension artérielle monte à 8,5-6. La malade se sent un peu moins fatiguée et elle commence à dormir.

Vers le 30 décembre, peu de temps après l'injection de l'extrait surrénal total, la malade est agitée, a des frissons et claque des dents. Elle accuse des vertiges. Son pouls est à ce moment à 140.

La tension artérielle est de 10,5 - 6.

Le 3 janvier, la malade fait brusquement une élévation thermique à 41°. Elle tousse et elle se plaint de la gorge. L'asthénie est considérable.

On constate une légère rougeur pharyngienne, quelques râles à la base droite. La rate est percutable. La température redescend le lendemain à 39°,8, et le surlendemain à 38°.

Les injections d'extrait surrénal total sont néanmoins continuées jusqu'au 5 *janvier*.

Le 6 *janvier* on commence le traitement par la cortico-surrénale; on fait 1 cc. sous-cutané pendant les cinq jours suivants, en même temps que vingt gouttes d'adrénaline par voie buccale.

Entre temps la malade s'est remise de son état infectieux. Il y avait à ce moment de la grippe dans la salle. Sa splénomégalie a disparu.

L'asthénie est moins marquée.

Le pouls est à 98, toujours petit et régulier. La tension artérielle le 10 *janvier* est de 7,5-4. Une glycémie est pratiquée ce jour; avant toute absorption d'adrénaline, elle est de 0 gr. 73 p. 1000.

Le 11 *janvier* on fait 3 cc. de cortico-surrénale et 60 gouttes d'adrénaline par la bouche. Une nouvelle glycémie faite le lendemain montre 0 gr. 80. Un dosage d'urée fait le même jour donne 0 gr. 35.

Pas de traitement le 12 *janvier*.

Le 13 *janvier* on injecte 6 cc. de cortico-surrénale et on donne trente gouttes d'adrénaline. On continue ce traitement et un jour sur trois on fait 6 cc. de cortico-surrénale et soixante gouttes d'adrénaline. Un examen des crachats fait à cette date est négatif, ainsi que la réaction de Bordet-Wassermann dans le sang. La malade se sent bien mieux, à ses dires, l'appétit est revenu, elle mange avec plaisir « de tout ». Elle attend les repas comme « un bon moment de la journée ». Un état euphorique s'est emparé d'elle, qui la rend confiante dans l'avenir. Elle parle avec volubilité, ce

qui contraste beaucoup avec son état apathique antérieur. Cet état d'esprit surprend d'autant plus que les signes physiques ne sont pas très probants. La tension artérielle est de 8-5,5, prise à l'oscillomètre enregistreur de Boulitte, le 17 janvier, et de 8,5-6 le 18 janvier.

La malade a gagné 1 kgr. de poids en une semaine, mais elle a toujours des nausées le matin, suivies la plupart du temps par des vomissements.

Elle n'a pas vomi le 16 janvier, mais le 17, le 18 et le 19 très abondamment.

Une nouvelle glycémie faite le 19 janvier montre 0,92. La tension artérielle prise à l'oscillomètre enregistreur est de 8,6 - 5 le 20 janvier et de 9 - 6 le 21. On cesse l'adrénaline tout en faisant de l'extrait cortico-surrénal par la bouche, 3 cuillerées à dessert, dose qui correspond à environ 60 grammes de cortex.

Le 22 janvier on injecte 1 cc. d'une solution huileuse d'extrait cortico-surrénal, injection qui est douloureuse et mal supportée. Une heure après l'injection on constate une grosse réaction locale. La malade vomit, elle ne peut pas manger et ne dort pas la nuit suivante du fait de la douleur. On ne fait aucun traitement le lendemain 23 janvier. La douleur diminue et l'appétit revient vers le soir. La nuit est bonne. Le 24 on donne de l'extrait cortico-surrénal par voie buccale, 3 cuillerées à dessert, même dose qu'auparavant.

La tension à l'oscillomètre est de 9-6,5. La malade ne vomit pas, ni le 25, ni le 26 janvier. Le 27 janvier la

tension est de 11-6. On continue le traitement, l'extrait cortico-surrénal équivalent à 60 grammes de cortex étant administré par voie buccale tous les jours jusqu'au 2 février. La malade n'a vomi que le 27 et le 30 janvier. La tension artérielle est de 11 - 6,5 le 30 janvier.

L'entourage de la malade constate un éclaircissement net de la pigmentation. La malade s'est levée et elle a pu marcher seule. Ravie d'être debout, elle va d'un lit à l'autre pour faire la conversation et elle se fatigue un peu trop, ce dont elle se ressent le lendemain.

Une glycémie faite le 31 janvier est de 0 gr. 92.

Le 1^{er} février, pas de vomissements. La tension artérielle : 11 - 6.

Le 2 février on recommence les injections d'extrait cortical, d'une nouvelle préparation C4, dont on fait 2 cc. sous-cutanée. On continue ces mêmes injections tous les jours. Pas de vomissements le 2 février ni le lendemain. La tension artérielle est de 11 - 6,5.

Le 4 - 5 - 6 février, la malade vomit le matin, mais elle accuse néanmoins un meilleur état général depuis environ le 2 février. Son appétit est meilleur et le moral est bon.

Le 7 février, tension artérielle : 10,5 - 6.

Du 7 au 12 février, pas de vomissements. La malade mange bien et elle est de bonne humeur.

Le 10 février, tension artérielle : 11 - 6,5.

Le 11 février les règles apparaissent; la malade ne

les a pas eues depuis trois mois. Elle se sent un peu plus fatiguée ces jours-ci et elle ne se lève pas.

Avec cet état coïncide un abaissement de la tension artérielle et on note le *14 février* : 8,5 - 5.

Les vomissements on également repris le 13, 14 et 15. La constipation est intense et on fait un lavement évacuateur.

Le lendemain *16 février*, la malade se sent mieux; elle n'a pas de nausées. L'appétit est revenu. Elle s'est levée une heure.

Le *17 février*, la tension est à nouveau de 11 - 6,5.

Le *18 février*, on ne peut lui faire son traitement, faute de provisions.

Le *19* on commence une nouvelle série de traitement en administrant quotidiennement quatre fois vingt gouttes de Cortine 5 par la bouche. Cette dose équivaut également à environ 60 grammes de cortex.

La malade ne vomit pas ,mais elle se plaint d'une douleur spontanée, intense, dans l'épaule gauche, qui dure plusieurs jours et l'empêche de dormir.

Le *20 février* on fait une épreuve d'hyperglycémie provoquée: l'ingestion de 50 grammes de glucose provoque une hyperglycémie précocce, faible et de courte durée.

On prélève du sang aussitôt après l'ingestion de 50 grammes de glucose; la glycémie est alors de 0,890 grammes.

20 minutes après ce premier dosage, la glycémie est de 1.000 grammes.

40 minutes après ,la glycémie est de 1.035 grammes.

60 minutes après, la glycémie est de 1.050 grammes.

Ce même jour on cherche le taux du glutathion qui est de 29 mgr. 50 p. 1.000.

Vers le 22 février la malade accuse spontanément un mieux-être. Ses douleurs sont en régression et elle sent moins « sa fatigue ». Elle se lève deux heures pour aller et venir. Sa tension est de 11,5 - 7. La malade loue les bienfaits de « son médicament », elle en réclame d'avantage en disant : « J'en boirais toute la journée. »

Le lendemain matin, au moment où nous arrivons dans le service, la malade est assise dans son lit; elle nous appelle de loin et affirme : « Je vais très bien. »

Elle s'était déjà levée pour aller à la selle seule et elle s'est recouchée seule. Dans l'après-midi elle reste debout environ deux heures.

Dans la suite, cette amélioration se maintient, la malade à bon appétit et elle fait des projets d'avenir.

Brusquement, le 2 mars, elle se plaint de nouveau « de sa fatigue » et de ses douleurs dans les épaules. Sa tension artérielle est alors de 8 - 5,5. On ajoute l'adrénaline au traitement, soixante gouttes par jour, que l'on avait supprimée depuis le 19 janvier.

Le 3 mars, les vomissements reprennent. L'asthénie est très marquée et l'anorexie presque absolue pendant les jours qui suivent. La tension est de 8,5.

Malheureusement, c'est à ce moment même que notre provision d'extrait cortico-surrénal s'épuise et nous sommes obligés de cesser le traitement le 3 mars.

A partir du 4 mars on fait 2 cc. d'extrait surrénal

total, par jour et par voie sous-cutanée, plus 5 cc. de solucamphre. Les bruits du cœur sont devenus presque imperceptibles. L'asthénie croît de jour en jour. Les vomissements finissent d'épuiser la malade, et elle ne peut plus dormir. Elle pleure doucement dans son lit et elle demande pourquoi on ne lui donne pas « son médicament ».

Le 10 mars nous prenons la tension pour la dernière fois. La Mx est à 5 et la Mn est impossible à fixer. C'est à 9 heures du matin.

A 11 heures la malade a cessé de respirer.

L'AUTOPSIE pratiquée le 12 mars par M. le Professeur Carnot lui-même, assisté de son chef de laboratoire, M. Simonnet et M. Cachera, interne, donne les résultats suivants :

La surrénale droite est décuplée de volume, blanche, caséuse, *sans trace de tissu normal*.

La surrénale gauche est moins volumineuse, mais également caséifiée.

L'examen histologique confirme l'absence complète de tissu normal et prouve l'existence de cellules géantes caractéristiques.

Les reins sont normaux.

Pas de ganglions.

Poumons : entièrement normaux, aucune lésion actuelle ou ancienne évoquant l'idée de tuberculose.

Cœur : normal.

Foie et vésicule : normaux.

Rate : normale.

Le pannicule adipeux est très fortement coloré en

jaune. La malade ayant reçu les extraits corticaux, on pense à la présence de lipochrome. Mais ce tissu ne présente aucune réaction du carotène.

Conclusion :

Cette malade a été envoyée dans le service de Monsieur le Professeur Carnot dans un état grave au cours d'une crise d'insuffisance surrénale aiguë avec collapsus cardiaque.

Sous l'influence du traitement par la cortico-surrénale, commencé le 6 janvier, la malade éprouve un mieux-être progressif jusque vers le 11 février, sauf quarante-huit heures de malaises, le 22 et le 23 janvier, dus à l'injection d'une solution huileuse de cortico-surrénal. Le 11 février surviennent ses règles. Elle fait une légère rechute pendant environ cinq jours avec asthénie plus marquée, abaissement de la tension artérielle, vomissements, anorexie et insomnie.

La courbe de l'amélioration remonte une deuxième fois, surtout notable à partir du 22 février et se maintenant jusqu'au 2 mars.

La troisième et dernière crise d'insuffisance surrénale aiguë a duré du 3 au 10 mars.

Si à ce moment nous avions pu disposer de fortes quantités d'extraits cortico-surrénal, nous aurions pu tenter le traitement massif par voie intra-veineuse et peut-être aurions-nous éloigné la date de la terminaison fatale.

Quoi qu'il en soit, nous pensons que des doses plus fortes d'extrait cortico-surrénal pendant toute la durée

du traitement auraient pu donner des résultats plus heureux. Malheureusement nous n'avons jamais pu disposer de ces doses qui ont été employées avec des succès plus probants en Amérique.

Il ne faut pas non plus négliger les traitements adjutants. Une nourriture variée et appétissante, que la cuisine de l'Assistante publique ne peut pas donner, et l'action du grand air sont indispensables pour ces grands malades; d'autant que des lésions tuberculeuses évolutives peuvent être rencontrées dans la plupart des cas de maladie d'Addison.

AUTRES OBSERVATIONS

**A) Cas dans lesquels les malades vivent encore
au moment de la publication de l'observation.**

1) LE TRAITEMENT A DEBUTE ALORS QUE LES MALADES ETAIENT ENCORE EN ASSEZ BON ETAT GENERAL

OBSERVATION I

(MM. Hartman, Clayton, Greene, etc.)

The Journal of the American Medical Association,
1932, octobre 29, p. 1.478.

Un cultivateur, âgé de 50 ans, entre à l'hôpital le 6 janvier 1932. Avant son admission il a déjà été traité deux mois par la cortine. C'est un extrait cortical dont 1 cc. contient le produit de 40 grammes de cortex. Il dit avoir remarqué une fatigabilité anormale depuis deux ans. Il n'a plus pu travailler depuis quatorze mois. La pigmentation de ses téguments l'a frappé pour la première fois en septembre 1930.

Le 8 juillet 1930 il a eu une syncope et des vomissements; il a dû garder le lit pendant deux jours. Son poids a diminué de 10 kg. 900.

La tension artérielle varie de 12 - 8,2 à 8,8 - 6,4.

Les urines sont normales et les épreuves de la fonction rénale ont donné des résultats négatifs.

La glycémie est de 120 mgr., l'urée sanguine de 37 mgr. par 1.000 et le métabolisme basal est de moins 15 pour cent.

On donne pendant cinq jours 2 cc. de solution physiologique sous-cutanée comme contrôle, avant d'administrer la cortine. Il n'y a pas de changement dans l'état du malade.

Le 9 novembre 1931, avant d'entrer à l'hôpital le malade reçoit 5 cc. de cortine trois fois par jour. Trois jours après, le malade accuse un mieux être et son sommeil est meilleur. Cette amélioration continue et le poids du malade augmente peu à peu.

Le 18 novembre 1931, sa tension artérielle est de 10,5 - 7,8.

Le 1^{er} décembre on double la dose de cortine. Le malade peut bientôt faire 60 pour cent en plus de travail à l'ergomètre qu'avant les interventions.

Le 14 décembre, il pèse 74 kg. 100; il a gagné 3 kg. 200 en un mois.

En quittant l'hôpital on lui ordonne la dose d'entretien de 5 cc. de cortine deux fois par jour et le malade continue à aller mieux.

Le 28 mars 1932 son poids s'est élevé de 7 kg. 700 comparativement à celui du 14 décembre.

Conclusion : Ce cas est un exemple de l'amélioration lente mais continue avec un traitement suivi. Ce malade alla bien mieux chez lui qu'à l'hôpital. Une liberté plus grande et un entourage agréable furent sans doute des facteurs adjuvants du traitement.

OBSERVATION II

(M. Hartman.)

The Journal of the American Medical Association,
1932, mars 5, p. 788.

Une femme, âgée de 38 ans, entre à l'hôpital le 26 septembre 1931 pour la maladie d'Addison, dont elle a senti les symptômes pendant plusieurs années auparavant.

La malade pèse 52 kg. 600; elle avait perdu 27 kg dans l'année. Sa tension artérielle varie entre 9,4 - 6,8 et 10,4 et 7,4.

La glycémie est de 70 milligrammes; l'azotémie de 50 milligrammes.

La malade reçoit aussitôt l'extrait de 200 grammes de cortex, trois fois par jour. Peu après la première injection la malade dort six heures; elle n'avait pas dormi les trois nuits précédentes.

Elle mange un peu et ne vomit pas; il en est de même le lendemain. Depuis ce moment la malade continue à aller mieux. Elle pèse le 12 octobre 1931 58 kg. Sa tension artérielle est de 11 - 7,8.

Conclusion : Ce cas est frappant par la rapidité de l'action de l'extrait cortical. Il s'agit évidemment d'un organisme non encore épuisé par le processus pathologique et par suite capable de donner des réponses thérapeutiques précises.

Malheureusement dans ce cas comme dans le cas suivant et dans bon nombre d'autres observations, nous

n'avons pas de renseignements sur la durée de l'observation et l'évolution ultérieure du malade.

OBSERVATION III

(M. Thompson.)

1931, *Endocrinology*, XV, p. 495.

Une femme, âgée de 48 ans, ayant senti ses forces baisser depuis quelques temps vient consulter.

Elle avait notée une pigmentation particulière de ses téguments et elle accuse des nausées matinales. L'anorexie est très marquée. La malade éprouve des douleurs vives dans la région épigastrique, aux épaules, aux bras et aux mains.

En mars 1930, la malade doit s'aliter. On fait le diagnostic de maladie d'Addison.

Le 29 avril on traite cette malade par 1 cc. d'extrait cortical sous-cutané. En vingt minutes la malade accuse un mieux-être, elle « sent ses jambes plus légères ».

Traitée pendant six jours par 1 cc. d'extrait par jour, la malade est capable de faire son ménage.

Après cessation de la médication, la malade fait une rechute, mais reprend des forces vingt minutes après une injection.

Cette malade présente des lésions pulmonaires tuberculeuses.

OBSERVATION IV

(M. Thompson.)

1931, *Endocrinology*, XV, p. 495.

Le malade, âgé de 54 ans, veilleur de nuit, entre à l'hôpital avec le diagnostic de maladie d'Addison, dont il a tous les symptômes depuis quelques temps.

Traité depuis décembre 1930 par l'extrait cortical il augmente de poids, reprend des forces et il est capable de travailler trois nuits par semaine.

Il revient à l'hôpital le *14 mai 1931* avec une douleur lombaire. On lui fait 2 cc. d'extrait cortical sous-cutané. Trente minutes après le malade accuse une chaleur agréable, la première fois depuis sa maladie. Il retourne chez lui le *18 mai*, sa douleur lombaire a disparu. La pigmentation est diminuée.

On lui fait 10 cc. d'extrait cortical intra-veineux et trois jours après 5 cc. intra-veineux.

La tension artérielle est toujours de 9,2 - 7,2.

Le *25 mai* on lui fait 1 cc. sous-cutané et on lui donne des doses quotidiennes de 15 gr. de glande surrénale desséchées, en plus des 3 ou 4 cc. d'extrait sous-cutané par semaine.

Le *4 juin*, le malade se sent mieux; il constate un retour de la « libido » avec émission nocturne.

Le *8 juin*, il fait une rechute dont les causes ne sont pas évidentes. La tension artérielle est alors de 7 - 5.

On continue à le traiter par l'extrait cortical seulement.

Actuellement, *en octobre 1931*, le malade montre un mieux-être progressif. Il a gagné 4 kgr. en deux mois.

2) LE TRAITEMENT A DEBUTE
ALORS QUE LES MALADES ETAIENT DANS UN
ETAT GENERAL GRAVE

OBSERVATION I

(M. Thompson (I. T.) et Whitehead.)

1931, *Endocrinology*, XV, p. 495.

La malade, âgée de 21 ans, entrée en novembre, aménorrhique, se plaignant d'asthénie et de vomissements présente une pigmentation caractéristique.

On fait le diagnostic de maladie d'Addison. Pendant environ quatre mois la malade est traitée par des injections d'adrénaline et de cortex desséché, par voie buccale.

La malade va de plus en plus mal, son état est désespéré. On commence au mois de *février* à lui faire des injections intra-musculaires d'extrait corticale (préparation de Swingle et Pfiffner) de 1 à 5 cc. par jour. En plus on lui fait deux fois par mois environ 10 cc. d'extrait cortical intra-veineux.

A cette date, le 8 *juin*, la malade a bon appétit; les vomissements ont cessé, la tension artérielle est remontée à 9/6 - 10/7 - 10,5/6; les forces ont beaucoup augmenté. La malade passe la plus grande partie de la journée hors du lit. Le poids s'est élevé à partir de février de 36 kg. à 42 kg.

La pigmentation n'a pas changé.

Les règles absentes depuis six à sept mois ont réapparu en mars, avril et mai.

Conclusion : A notre avis, la dose de 2 cc. par jour sous-cutanée était la dose optima pour cette malade.

Les injections intra-veineuses de 10 cc., hebdomadaires se sont montrées efficaces.

On constate dans le cas présent une action de l'extrait cortical sur les fonctions génitales.

OBSERVATION II

(M. Hartman, F. A.)

The journal of American Medical Association,
1932, mars 5, p. 788.

Un homme, âgé de 38 ans, entre à l'hôpital le 13 mai 1931 avec le diagnostic de maladie d'Addison dont les signes se sont montrés depuis environ un an.

Sa tension est de 8 - 4; il est maigre et sous-alimenté. Les urines contiennent de l'albumine, 1 à 2 grammes au litre. Un première épreuve à la phénolsulphone-phtaléine donne une élimination de 16 pour cent en deux heures, une deuxième donne 29 pour cent.

La glycémie est de 67 mg. p. 1.000.

L'urée sanguine de 33 p. 1.000.

Le métabolisme basal de moins 17 pour cent.

L'intradermo-réaction à la tuberculine est positive.

A partir du 22 mai on donne à ce malade l'extrait de 300 gr. de cortex par jour en trois doses.

On ne constate pas d'amélioration.

On double la dose deux jours plus tard. La malade commence à aller mieux. On augmente la dose jusqu'à l'équivalent de 1.000 gr. de cortex par jour.

L'appétit devient meilleur, mais le poids continue à baisser.

On ne disposait de quantités de cortine plus importantes. Aussi le 12 juillet une crise survient avec syncope. On fait à 9 heures du soir deux injections intra-veineuses d'adrénaline à 1 pour 1.000, 1 cc. à chaque injection et on donne 60 cc. d'une solution de glucose à 50 pour 1.000. Le pouls devient perceptible.

A 10 heures, on fait l'extrait de 600 gr. de *Cortex* surrénal sous-cutané et 1.500 gr. d'une solution de glucose à 5 p. 100 dans une solution isotonique de Na Cl, sous-cutané.

A 11 heures : 500 cc. de solution de Na Cl, intra-veineux.

A 11 h. 30 : L'extrait de 600 gr. de cortex sous-cutané. L'état général se relève, la respiration de Cheyne-Stokes persiste.

A 1 h. 15, nouvelle injection sous-cutanée de l'extrait de 600 gr. de Cortex, plus 500 cc. de solution de glucose à 10 pour 100.

La tension artérielle est alors de 9 - 5.

A 2 h. 25 : Injection intra-veineuse de cortine, l'équivalent de 600 gr. de cortex.

A 6 heures : Nouvelle injection intra-veineuse de cortine. Pendant la journée on donne de larges quantités de glucose, sous-cutané en solution de 5 pour 100.

14 juillet : On continue les injections sous-cutanées de cortine.

15 juillet : L'appétit revient et à partir de ce moment le malade va mieux. Son poids s'élève de 36 kg. 800 à 47 kg. au 12 octobre.

Rentrée chez lui en octobre il continue les injections de cortine. Il gagne à nouveau huit livres. Il peut faire environ 1 km. 700 (1 mille) sans fatigue.

Sa dose d'entretien de cortine est le produit de 1.200 grammes de cortex par jour.

OBSERVATION III

(M. Hartman F. A.)

The Journal of American Medical Association

1932, mars 5, p. 788.

Une femme, âgée de 41 ans, entre à l'hôpital le 28 mai 1932. Les symptômes de la maladie d'Addison ont commencé à se manifester environ neuf mois auparavant. La malade est très faible depuis le mois de mars 1931 et elle a des nausées et des vomissements. Elle a perdu 13 kg 600 au cours des deux dernières années.

Son poids actuel est de 43 kg. 500. Sa tension artérielle est de 9 - 7.

Elle fait de l'anémie secondaire modérée. (Globules rouges 4.000.000; Hémoglobine 70 %. Glycémie 90 p. 1.000; Urée 40.)

Elle reçoit le produit de 600 gr. de cortex surrénal en trois fractions. Quatre jours plus tard la

malade se sent plus forte et peut faire deux fois plus de travail à l'ergomètre qu'au moment de son admission. Après six jours de traitement elle fait quatre fois plus de travail. Elle quitte l'hôpital le 16 juin et elle continue les injections d'extrait de 400 gr. de cortex surrénal par jour.

L'amélioration va en croissant; on réduit la dose le 9 juillet à 200 gr. par jour. Cette dose ne permettant pas le maintien du mieux-être, elle est fixée à 400 gr. par jour. Le 6 août la malade fait six fois plus de travail à l'ergomètre. A la date du 3 novembre la malade écrit qu'elle a repris son activité habituelle dans la vie quotidienne.

OBSERVATION IV

(M. Harrop.)

The Journal of American Medical Association
1932, avril, p. 1525.

Il s'agit d'une jeune fille de 18 ans, dont la mère et le frère avaient été soignés dans un sanatorium pour tuberculeux et qui elle-même a dû interrompre ses classes cinq ans auparavant pour faiblesse générale.

On note de la pigmentation au début de 1931 et le diagnostic de maladie d'Addison est fait à l'entrée à l'hôpital le 17 août 1931 pour une crise d'insuffisance surrénale aiguë. On lui fait 10-20 cc. de cortine intra-veineux par jour avec grand succès et on continue jusqu'à la fin d'octobre.

La radiographie montre de la tuberculose médiastinale, mais pas de lésions pulmonaires.

La tension artérielle reste toujours basse : 9/5 - 6.

Une crise de vomissements et d'asthénie survient en fin novembre, mais cède au traitement (cortine intraveineux) et la malade va mieux pendant quelque temps.

En janvier 1932, elle va moins bien et on augmente sa dose d'entretien de 3 à 5 cc. par jour. Plus tard on est obligé de réajuster la dose en constatant certains symptômes en utilisant une dose quotidienne de 6 cc., qui ne se montre pas suffisante. Le métabolisme basal est continuellement bas.

Actuellement, avril 1932, elle passe la plus grande partie de la journée dans un fauteuil, sans que sa tension artérielle se soit améliorée. Elle a gagné 1 kg. en poids. Elle fait de l'anémie secondaire modérée.

OBSERVATION V

(M. Harrop.)

The Journal of the American Medical Association.

1932, avril, p. 1.525.

Une femme âgée de 61 ans, a éprouvé de la faiblesse depuis trois ans, sa peau a foncé et elle souffre de dyspepsie et de diarrhée depuis ce moment. La dernière année ces symptômes se sont aggravés et elle a perdu 11 kg. 300. On fait le diagnostic de maladie d'Addison.

La malade avait été traitée pendant quatre mois

avant d'entrer à l'hôpital, par de l'adrénaline, par voie buccale, mais sans résultats.

Entrée à l'hôpital, en *octobre 1931*, la tension artérielle est de 9 - 6,4.

La glycémie est de 90 mg. pour 1.000.

Cinq jours après avoir reçu tous les jours deux fois 1 cc. de Cortine, elle nota un retour de l'appétit et de l'énergie et depuis les derniers *six mois* son mieux être est constant. Elle a gagné 6 kg. 400 et la tension artérielle est de 11,4 - 8,2. La pigmentation est devenue un peu plus claire. Elle est capable de faire son ménage et elle se sent à peu près aussi bien qu'elle était avant le début de sa maladie.

OBSERVATION VI

(M. Harrop.)

The Journal of the American Medical Association.
1932, avril, p. 1.525.

La malade, âgée de 28 ans, a constaté une pigmentation diffuse de ses téguments au début de 1931. A ce moment son appétit diminue, elle a des nausées et elle maigrit.

Cette malade avait été opérée six ans auparavant de salpingite tuberculeuse (diagnostic histologique). En *mai* une faiblesse marquée se fait sentir et des vomissements surviennent. Elle prend de l'adrénaline à partir de ce moment et de l'extrait cortical par voie buccale, mais sans résultat.

Entrée à l'hôpital au mois d'août 1931 sa tension artérielle est de 8,8 - 5,4.

La radiographie montre un ère de calcification dans la région habituellement occupée par la surrénale droite.

Après avoir reçu de l'extrait cortical 1 à 2 cc. deux fois par jour pendant plusieurs jours ses forces et son appétit vont en croissant. Depuis elle continue à recevoir des injections. La tension artérielle est de 10,8 - 7,2. Elle n'a pas augmenté de poids, mais elle est capable de prendre de l'exercice en plein air et elle se sent bien.

OBSERVATION VII

(MM. Harrop and Weinstein.)

The Journal of the American Medical Association.

1932, avril 30, p. 1.225.

La malade, âgée de 35 ans, entre à l'hôpital avec le syndrome complet de la maladie d'Addison dont les premiers symptômes se sont montrés quatre ans auparavant.

L'asthénie est considérable, la malade est alitée depuis six mois. Sa température est très basse. La tension artérielle Mx varie entre 9 et 6. Elle a des vomissements quotidiens depuis deux mois. Depuis ce moment son poids baisse d'une façon alarmante. Elle pèse 36 kg. 300 à l'entrée à l'hôpital en juillet 1931, elle a perdu 11 kg. 300 en 15 mois.

L'azotémie est de 35 mgr. p. 1.000; la glycémie de

78 mgr., l'acide lactique du sang de 11,9 mgr. Le métabolisme basal est de moins 24 pour cent.

Les premiers vingt-deux jours à l'hôpital la malade reçoit 2 cc. puis 3 cc. d'extrait cortical sous-cutané. Pendant les sept jours suivants elle fait une crise qui graduellement s'aggrave et le 8^e jour elle a une glycémie de 37 et l'azotémie est de 28. Elle tombe dans un demi-coma avec nausées et vomissements continuels, le pouls est imperceptible et la tension artérielle trop basse pour pouvoir être mesurée exactement.

Le traitement consistait en injections intraveineuses de glucose combinée à 80 cc. d'extrait cortical par doses fractionnées intra-veineuses pendant les 72 heures suivantes.

Il s'ensuit une rémission graduelle pendant laquelle on lui fait 20 cc. par jour sous-cutanée par doses fractionnées. A la fin de cette période la concentration de l'azote non protéique est de 20 mgr. et la glycémie de 55 mgr.

Le mieux être graduel continue et on baisse la dose quotidienne jusqu'à 1 cc. deux fois par jour.

La malade a été maintenue à cette dose depuis. Elle s'est présentée à l'hôpital en *janvier* 1932 et elle semble être dans de bonnes conditions, mais sans que son poids ni sa tension artérielle aient augmenté.

Elle a pu avoir une activité modérée pendant les six derniers mois et on peut dire que son état général est meilleur qu'avant le traitement.

Conclusion : Le cas est caractérisé par une hypo-

glycémie marquée pendant la phase aiguë, tandis que l'azotémie reste à peu près normale.

Cette malade, dont le pronostic était extrêmement sombre au moment où l'on a institué le traitement, a surmonté la phase aiguë et l'amélioration obtenue, fait surprenant, se maintient avec une dose minime d'extrait cortical.

OBSERVATION VIII

(MM. Perkins, Percy, Memphis, Tenn.)

The Journal of the American Medical Association.

1932, octobre 29, p. 1.500.

M^{me} M.-T. R., âgée de 33 ans, est la mère de deux enfants bien portants, le plus jeune âgé de 9 ans. La santé de la mère a été bonne jusqu'en 1925, quand elle commença à maigrir, à perdre l'appétit et les forces. En 1926 elle note une pigmentation prononcée de la peau. L'anorexie et l'asthénie s'accusèrent de plus en plus. La tension artérielle était de 10 - 8. Les globules rouges : 4.300.000, l'hémoglobine 82 %. Les urines étaient normales.

On fit le diagnostic de maladie d'Addison. L'état général de la malade s'aggrave jusqu'en 1929. Son cas fut jugé désespéré et la famille en fut avertie.

Les huit mois suivants la malade doit garder le lit et elle souffre continuellement de nausées et de vomissements. Son poids tombe à 35 kgr. On fait un traitement par la glande surrénale totale, voie buc-

cale, et on donne des toniques. Pendant les deux années qui suivent, on note une légère amélioration.

En 1931 elle commence à prendre de l'extrait cortical (Swingle et Pfiffner) par voie buccale et après peu de temps on constate une amélioration notable.

Trois mois plus tard la malade devient enceinte et elle consulta l'auteur au cinquième mois. Elle dit, exception faite de quelques semaines de légères nausées, elle ne s'est pas senti aussi bien depuis des années. Le cœur et les poumons étaient normaux. Une radiographie des poumons et des surrénales, ainsi qu'une intra-dermo-réaction à la tuberculine étaient négatives. Tension artérielle 10,2 - 6,5, urines normales.

La malade entre à l'hôpital le 27 mars 1932, au début du travail. Son état général est bon. La tension artérielle de 10,8 - 6,5; le pouls 80. Les urines sont normales, l'urée sanguine est de 8 mgr. p. 1.000. et la glycémie est de 87,5 mgr.

Après un travail normal de 6 heures et demie la parturiente accoucha sous anesthésie d'une fille de 3 kg. 175. Aucun phénomène de choc ne fut remarqué au moment de la délivrance, mais environ quatre heures plus tard, l'accouchée devient faible et elle avait des nausées. On fait de l'extrait cortical sous-cutanée répété quatre heures après. Le lendemain on donne de l'extrait cortical par la bouche, médication que l'on continue.

La malade quitte l'hôpital douze jours plus tard, son état est normal.

Un examen fait trois mois et demi après montre que la malade est en bon état général et qu'elle a repris son activité normale. Elle a constaté par elle-même qu'en interrompant l'extrait cortical (voie buccale) pendant quelques jours les signes pathologiques se manifestent de nouveau.

Conclusion : Pendant la gravidité il y a hypertrophie de la portion corticale de la surrénale. Cette malade a apparemment profité de cette situation.

B) Cas avec terminaison fatale.

OBSERVATION I

(MM. Hartman, F. A., Aron et Culp.)

Endocrinology.

1930, T. 14, p. 438.

Un malade âgé de 24 ans, entre dans le service avec le diagnostic de maladie d'Addison, dont il présente le syndrome complet. Son état général est grave et le pronostic est fort douteux.

Ce malade fut prolongé pendant cinq mois par l'injection d'extrait cortical. On a observé quatre crises d'insuffisance surrénale aiguë, consécutives à la réduction de la dose. Quelques heures après l'augmentation de la dose, on a remarqué chaque fois une amélioration évidente et en 2-3 jours le malade avait presque complètement surmonté sa crise d'insuffisance surrénale aiguë. L'appétit était revenu et l'activité intellectuelle devenait normale.

Chaque rechute était accompagnée d'une baisse de la tension artérielle et une hausse de l'azotémie.

La glycémie était basse pendant et après chaque crise.

Les doses employées, pour juguler la crise, ont été les suivantes :

5 cc. intra-veineuse,	
30 minutes plus tard	30 cc. sous-cutanée.
3 heures	— 10 cc. —
40 minutes	— 10 cc. —
70 minutes	— 10 cc. —

puis toutes les 2 heures 10 cc. sous-cutanée.

Jusqu'à 150 cc. pendant 24 heures.

(1 cc. contient environ 15 gr. de cortex.)

Ce taux de 150 cc. fut diminué aux cours des jours qui suivirent la crise, progressivement jusqu'à 30 cc., en faisant 5 cc. toutes les 6 heures.

Les signes alarmants réapparurent.

On revient aux doses massives et on obtient une amélioration sensible au bout de quelques heures.

Le malade quitta l'hôpital après 97 jours de traitement. Il continue à s'injecter lui-même de l'extrait cortical-surrénal quatre fois par jour. Il se sentait très bien, dormait bien et avait bon appétit.

On diminue les doses de moitié; trois jours plus tard le malade fait une rechute avec vomissements et faiblesse. Ramené à l'hôpital on lui fait toutes les deux heures de la cortine (le produit de 300 gr. de cortex) en 24 heures. Puis on diminue la dose.

Le malade se remet et quitte l'hôpital au bout de 17 jours.

Six mois après la première admission, le malade retourne à l'hôpital pour être observé. Pendant le mois suivant l'appétit augmente et il gagne 5 kgr. La tension artérielle est de 9 - 6,5. La pigmentation va en diminuant. Le malade se lève trois à quatre heures par jour.

Il meurt subitement de pneumonie 238 jours après sa première admission à l'hôpital, malgré une médication intensive par la Cortine.

L'autopsie fut faite par MM. Terplan et Sanes.

On constate une absence presque complète du cortex, la médullaire étant presque normale.

OBSERVATION II

(MM. Hartmann (F. A.), Thorn, Maxwell, Green, etc.)

The Journal of the American Medical Association.

1932, mars 5, p. 788.

Le malade âgé de 24 ans, entre à l'hôpital le 7 juillet 1930 avec le diagnostic de maladie d'Addison. Il a eu une première crise d'insuffisance surrénales en avril 30, caractérisée par des vomissements et des nausées pendant deux jours. Une autre crise est survenue en mai.

Depuis, le malade est faible et continue à vomir. Son poids est tombé de 77 kgr. à 45 kilos.

A l'examen : On constate une pigmentation intense. La tension artérielle est de 5 - 2.

La glycémie de 82 et l'urée de 130.

On commence par réchauffer le malade. Puis on lui fait de la glucose intra-veineuse en solution de 5 % et de l'adrénaline 1 cc. à 1 pour 1.000.

On ne constate pas d'amélioration. Au bout de 24 heures il reçoit l'extrait de 3.000 gr. de cortex surrénal en doses fractionnées. On continue les liquides. Après trois jours de traitement il commence à manger et à lire.

Le 16 *Juillet* un autre Addisonien entre à l'hôpital et on est obligé de partager la ration de cortine disponible entre les deux malades. Le premier malade, trois jours après, le 19 *juillet*, va moins bien et il vomit. On lui redonne la dose totale, l'extrait de 3.000 gr. de cortex. Le 20 *juillet* il reçoit le produit de 4.800 gr. et le 21 *juillet* 2.400 gr. Il réagit à ce traitement comme avant par une amélioration rapide. On a noté deux autres crises dues à la réduction de la dose, dans le but de déterminer la dose minima. Pendant chaque crise l'urée sanguine s'élève et la glycémie baisse.

On continue le traitement pendant sept mois sans interruption et le malade se sent beaucoup plus fort. Il marche bien et il peut faire huit fois plus de travail à l'ergomètre qu'avant.

Après un traitement de 231 jours le malade meurt d'une infection de la gorge, suivie d'une *broncho-pneumonie*.

Autopsie : Les surrénales sont extrêmement atrophiées, leur poids est de 3,44 gr.

L'examen histologique montre l'absence de tissu

cortical normal, sauf un nodule de 11 mm. de diamètre.

OBSERVATION III

(MM. Harrop (G. A.) et Weinstein (Albert).

The Journal of the American Medical Association.

1932, avril 1930, p. 1.525.

Une femme, âgée de 50 ans, nous dit avoir remarqué des taches brunes sur son abdomen depuis six ans et demi. Un an avant l'admission à l'hôpital elle a ressenti de la faiblesse qui allait en augmentant. La pigmentation s'était étendue d'abord aux extrémités, puis couvrait tout le corps et colorait les lèvres et les muqueuses buccales en brun foncé. Un mois avant l'entrée à l'hôpital, la malade eut une crise de vomissements et quinze jours plus tard une tendance syncopale. Les trois derniers mois la faiblesse était extrême et la malade a dû garder le lit.

La tension artérielle, basse depuis des années, est de 9,8 - 6,8 le jour de son admission, le 30 juillet 1930. Elle avait perdu 11 kg. 3 comparativement à son poids antérieur, dont 2 kg. 3 dans la dernière quinzaine.

Elle fait de l'anémie secondaire. (Globules rouges 3.400.000; hémoglobine 82 pour cent.)

L'azotémie est de 45 et la glycémie de 98 mgr.

On lui fait immédiatement des injections quotidiennes d'extrait cortical (préparation Swingle et Pfiffner), 1 à 2 cc., sous-cutanées. Au bout de trois semaines on note une diminution de l'anorexie et des

nausées. La malade se sent plus forte et elle est capable d'écrire des lettres et de lire, ce qu'elle n'a pas pu faire depuis des mois.

Néanmoins l'anorexie et les nausées ne sont pas vaincues et les vomissements réapparaissent par moments.

L'amélioration n'a jamais été aussi frappante que chez les autres malades traités.

Quinze jours plus tard, sans cause évidente, survint une crise avec abaissement considérable de la tension artérielle (6,5 - 5), des vomissements continus et de l'asthénie extrême.

Le 5 septembre, après avoir employé des larges doses d'extrait cortical, la malade va mieux. Les nausées et les vomissements continuent cependant et l'anémie s'accroît. (Globules rouges 2.660.000; hémoglobine 56 %.)

On fait une transfusion de 400 cc. de sang citraté. Puis une injection intra-veineuse d'extrait cortical : 20 cc., puis 60 cc. On ne note pas d'amélioration. La malade meurt 48 heures plus tard, le 25 septembre.

Les doses employées :

Sous-cutanées : 1 cc. - 2 cc. - 4 cc. - 20 cc. - 6 cc.

Intra-veineuse : 20 cc. - 60 cc.

Autopsie. Tuberculose caséeuse des deux glandes surrénales, et tuberculose calcifiée d'une trompe (l'autre ayant été enlevée antérieurement).

Conclusion : Il s'agissait d'une maladie particulièrement sensible aux traitements intraveineux. Elle présentait des phénomènes de choc après la trans-

fusion, desquels elle ne s'est jamais remise. Nous hésiterons à faire une transfusion à cette phase de la maladie.

Une autre erreur fut l'administration de surreno-cortex par voie buccale et par le rectum, façon de faire que nous jugeons parfaitement inutile.

Les modifications chimiques notées sont les suivantes :

L'azotémie monte pendant une crise, la glycémie baisse.

Nous considérons maintenant ce phénomène comme une indication à l'institution d'une thérapeutique rigoureuse.

OBSERVATION IV

(MM. Harrop et Weinstein.)

The Journal of the American Medical Association.

1932, avril 30, p. 1.525.

Une femme, âgée de 37 ans, voit sa santé baisser depuis 4-5 ans. Elle devient déprimée, triste et faible. En 1928 on a constaté une tension artérielle de 9,5 Mx et l'été de cette même année sa peau commence à foncer. Pas de troubles digestifs jusqu'à l'admission de la malade à l'hôpital en mars 1930. Elle pesait 58 kg. ayant eu auparavant un poids de 72 kg. A l'entrée à l'hôpital sa tension artérielle est de 9,8 - 6,5. La pigmentation est modérée. La glycémie est de 87 mg.

Pendant les trois mois suivants la malade fut traitée

par l'extrait cortical desséché, par voie buccale, sans aucun résultat.

En juillet 1930, on commence les injections d'extrait cortical, 2 cc. par jour. L'amélioration est immédiate. Les nausées cessent, les forces augmentent. Pendant l'hiver 1930-31, pendant quatre mois, la malade ne suit pas de traitement. Elle revient à l'hôpital le 17 avril 1931, ayant perdu 4 kg. et se sentant très faible. La pigmentation a augmenté. Peu de temps après l'admission la malade fait une crise d'insuffisance surrénale aiguë au cours de laquelle on note une *azotémie augmentée* et une *glycémie abaissée*.

Traitée par l'extrait cortical en *doses massives*, soit : cc. 10-28-32-5-3-10-5-5-5-2 l'amélioration est rapide.

En mai elle fait deux crises plus légères, dont elle se remet également. Elle quitte l'hôpital en juillet et passe l'été très bien, en recevant 3 cc. d'extrait deux fois par semaine. Son poids s'élève de 5 kg. 400 jusqu'au 15 janvier 1931 où nous la revoyons à l'hôpital, étant de très bonne humeur, pour recevoir son injection bi-hebdomadaire.

Quarante-huit heures après nous sommes avertis par son mari qu'elle est morte subitement dans son lit. Elle s'était plainte la dernière nuit de douleurs précordiales et de dyspnée.

L'autopsie montre un cœur petit avec péricardite fibrineuse très récente et absence complète de surrénales, exception faite d'une petite bande de tissu médullaire des deux côtés. Pas de lésions tuberculeuses évidentes.

Conclusion : Cette malade a vécu pendant dix-neuf mois à la suite des injections de cortico-surrénal qu'elle a reçues. La cause de la mort n'est pas claire; il ne s'est pas agi d'insuffisance surrénale aiguë. On peut rapporter la mort à l'hypotension et au cœur petit qui a faibli en raison du surmenage imposé par la péricardite.

On a également constaté la diminution de l'excrétion de l'urée pendant les crises, parallèlement à l'élévation de l'azotémie.

OBSERVATION V

(MM. Harrop et Weinstein.)

The Journal of the American Medical Association,
1932, avril 30, p. 1.527.

Un homme, âgé de 34 ans, sentit ses forces baisser graduellement depuis le mois d'*août* 1930. Il eut une syncope en montant les escaliers en *novembre* et il eut deux autres attaques semblables dans la quinzaine suivante. Sa faiblesse alla en croissant et en *février* 1931 on note de la pigmentation. Il entra à l'hôpital le *11 avril* et il eût quelques jours après une crise aiguë avec vomissements, asthénie marquée, tension basse et douleurs abdominales.

Le taux de l'urée sanguine monte de 44 à 80. Le troisième jour, le malade fut presque comateux, le pouls était imperceptible.

C'est alors qu'on lui fit 10 cc. d'extrait cortical, sous-cutané et 500 cc. d'une solution de glucose à 5 pour

cent dans une solution physiologique de chlorure de sodium, intraveineuse. A la fin de cette opération le malade devient alerte et il avait soif.

Le lendemain il était considérablement amélioré, mais les nausées n'avaient pas complètement disparu.

On lui fit 15 cc. d'extrait cortical ce jour.

Il continue à aller mieux et le troisième jour la tension artérielle était de 10-5,2.

Une rechûte modérée survint le 9 juin. On traita par de larges doses d'extrait cortico-surrénal et des hydrates de carbone et les symptômes disparurent. La glycémie était tombée à 50.

Le malade quitta l'hôpital fin juillet; il se sentait plus fort et chez lui son appétit augmenta. Pendant l'été on lui fit 1 cc. d'extrait tous les jours. Les troubles gastro-intestinaux avaient disparu. Il se présenta en octobre ayant gagné 1 kg; il était gai et optimiste. La tension artérielle restait basse : 8,5 - 5,5.

Dix jours plus tard le malade mourut subitement.

A l'autopsie on ne trouva aucune trace de surrénales, pas de lésions tuberculeuses dans aucun autre organe.

Conclusion : Ce malade a montré une augmentation continue de l'azotémie pendant les sept mois d'observation. On note également un trouble de la cholestérinémie que l'on n'a observé dans aucun des autres cas décrits. On a trouvé un taux de cholestérol de 400 à 800 mg. pour 1.000. Le traitement de l'extrait cortical n'a pas influencé ce taux. Dans ce cas, comme dans les autres, l'absence d'acidose et de corps acétoniques dans les urines est tout à fait surprenant.

OBSERVATION VI

(MM. Harrop et Weinstein.)

The Journal of the American Medical Association
1932, avril 30, p. 1.528.

Une femme, âgée de 36 ans, remarque une faiblesse particulière, pour la première fois, six mois après sa première grossesse, huit ans auparavant. En 1927 on a noté une tension artérielle basse : 9,5 - 6,5. Une pigmentation brune, diffuse, a été observée en septembre 1927. Depuis ce temps jusqu'au mois de *juin 1931*, la malade eut périodiquement des crises de nausées accompagnées de faiblesse extrême. Son poids diminua progressivement; elle perdit 13 kg. 600 en quatre ans. C'est à ce moment qu'elle entre à l'hôpital au cours d'une crise grave d'insuffisance surrénale aiguë, dont elle se remet grâce à de larges doses d'extrait cortico-surrénal. (Préparation de Swingle et Pfiffner.)

Son état s'améliore et on cesse le traitement à partir du *23 septembre*. Elle continue à bien aller pendant quelques temps. Sa tension artérielle était de 10 - 6.

Elle fait une rechûte *fin octobre*, associée à une infection dentaire sévère, et elle surmonte sa crise grâce au traitement par l'extrait cortical et la glucose.

Le *5 novembre*, la malade fait un ictère, au cours duquel on note plusieurs rechutes avec nausées, vomissements et de l'hypoglycémie.

La tension artérielle est basse; il s'établit une anémie secondaire considérable. On constate des hémorragies

gingivales, de l'œdème des membres inférieurs et de l'ascite, associés à une baisse notable des protéines du plasma et une inversion de la formule albumine-globuline.

Chez cette malade on n'a jamais observé une élévation de l'azotémie.

Autopsie : Atrophie complète du cortex des deux glandes. Une tumeur du thymus. Nécrose et cirrhose du foie. Hypoplasie basophile du lobe antérieur de l'hypophyse.

Conclusion : L'apparition d'un ictère et des lésions hépatiques pose la question d'une intoxication possible par les injections de cortico-surrénale. Mais dans aucun autre cas de maladie d'Addison traité par la cortico-surrénale, on n'a observé de l'ictère et nous pensons qu'une association entre les injections de cortico-surrénale et l'apparition d'un ictère est fort improbable.

Il est intéressant de noter que des modifications hépatiques ont été constatées dans deux autres cas de maladie d'Addison (dont un remonte à 1901) quoique d'une intensité moindre.

CONCLUSION

1° L'expérimentation a démontré que seule la zone corticale de la surrénale est indispensable à la vie, et les animaux surrénalectomisés peuvent être maintenus en vie grâce à l'administration d'extraits purifiés et concentrés de surrénale, extraits ne contenant pas d'adrénaline.

2° Dans la maladie d'Addison, le processus pathologique essentiel est situé dans la portion corticale. Il est donc permis d'espérer que le traitement par les extraits corticaux pourra constituer une thérapeutique plus efficace que celles employées jusqu'à présent.

3° Cette thérapeutique nouvelle demande à être mise au point.

4° Parmi les essais cliniques de traitement de la maladie d'Addison par les extraits corticaux dont le nombre des observations publiées dépasse actuellement la centaine, nous avons choisi les observations qui nous paraissaient les plus précises, tant au point de vue du diagnostic qu'à celui de la description des résultats obtenus. Les cas décrits constituent donc des

épreuves thérapeutiques sévères, puisque le syndrome addisonien, pour être reconnu sans hésitation doit être déjà assez avancé et offre par conséquent un terrain moins favorable à la réponse thérapeutique.

5° Dans bon nombre de ces cas, les malades, avant l'institution de la thérapeutique corticale, avaient subi divers traitements, en particulier par des extraits non définis de glande totale, avec peu ou pas de succès, ce qui augmente la valeur de l'épreuve thérapeutique par l'hormone corticale, la cortine.

6° Dans l'état actuel de nos connaissances, nous adoptons comme critérium de l'activité de la cortine l'amélioration des symptômes et la prolongation de la vie, relativement à l'état du malade au moment de l'institution du traitement.

7° Nous résumons les modifications du syndrome addisonien obtenues par la cortine :

a) La première en date, c'est une sensation de bien-être, de plénitude, qui chez certains sujets va jusqu'à l'euphorie, et qui apparaît rapidement, souvent déjà après la première injection. En faisant abstraction des facteurs psychologiques et en se basant sur les réactions de contrôle obtenues par l'injection de solution salée, additionnée ou non d'adrénaline, qui furent négatives, on est autorisé à noter une augmentation du tonus nerveux.

b) La diminution de l'anorexie et l'amélioration de l'appétit, la diminution ou la disparition des nausées

et des vomissements, le retour vers une activité gastro-intestinale plus ou moins normale.

c) La diminution de la fatigabilité et accroissement des forces (mesurables par l'ergographe).

d) D'une manière moins constante un gain de poids.

e) L'élévation de la tension artérielle, souvent peu notable.

f) Disparition des douleurs et améliorations du sommeil.

g) Par contre la pigmentation ne diminue que peu et pas du tout chez la plupart des sujets.

h) L'augmentation de la résistance aux infections.

i) En ce qui concerne les modifications bio-chimiques, l'azotémie augmentée chez beaucoup d'addisoniens, surtout au moment des crises, est abaissée dans certains cas.

j) La glycémie, abaissée au moment des crises, s'élève.

k) Le métabolisme basal est augmenté.

8° Il est difficile dans l'état-actuel de l'étude du traitement, de conclure à une survie prolongée d'une façon absolue. Cependant des cas incontestables de survie atteignant sept années ont été observés.

9° Le produit employé doit être très pur. On n'observe aucune réaction toxique, ni de phénomènes d'allergie.

10° Dans ces conditions la cortine promet de cons-

tituer une thérapeutique capable de donner des résultats positifs, non pas seulement dans la maladie d'Addison, mais encore dans toutes les insuffisances surrénales, aiguës ou chroniques, dont nous nous sommes abstenus de citer des exemples de traitement publiés par certains auteurs, étant donné le diagnostic délicat de ces affections.

11° Nous insistons sur l'importance d'un diagnostic précoce, dans le but d'instituer la thérapeutique corticale avec le maximum de chances de succès. Malheureusement, la séméiologie de la maladie d'Addison est à peu près au même point qu'elle était alors de sa première description. Il serait donc souhaitable de s'attacher à l'élargissement du cadre des notions séméiologiques concernant ce syndrome.

Vu: le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu le Président,
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris.
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELOUS et LANGLOIS, 1891. — Note sur les fonctions des capsules surrénales chez la grenouille, C.R. Soc. Biol., 28 novembre, pp. 792-798.
2. ABELOUS, 1893. — Des rapports de la fatigue avec les fonctions des capsules surrénales. Archives de Physiol.
3. ACHARD, RIBOT et BINET, 1921. — Hyperglycémie adrénalinique, Revue de Médecine, nos 9-10, pp. 447-456.
4. ADDISON (Thomas). 1855. — On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. in *Trousseau*, « Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris », t. III, 1873, Paris (Baillière et fils).
5. APPERT, 1911. — La portion corticale de la capsule surrénale. Ses relations physiologiques avec le cerveau et avec les glandes génitales. Presse Méd., n° 86, pp. 865-868.
6. BAIRD (P.-C.) and ALBRIGHT FULLER, 1932. — Four cases of Addison's disease treated with cortin (Hartman). Arch. Int. Med., september, p. 394.
7. BALL (R.-G.) and LANSBURY (I.). 1931. — Further Observations on Addisons disease. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., feb. 11, p. 77.
8. — The treatement of a case of addison's disease with the cortical hormone of Swingle and Pfiffner. Canad. Med. A..Journ., May, p. 695.
9. BAUMANN and HOLLY, 1923. — The relation of lipoids to suprarenal physiologie. I. The cholesterol and lipid phosphorus content of the blood of rabbits

- before and after suprarenalectomy. *Journ. of Biol. Chem.*, t. xxxv, pp. 457-475.
10. BENHAM (H.-W.) FISHER, MARY, MORE and THURGER, 1932. — Three cases of Addison's disease treated with an extract of suprarenal cortex, *Lancet*, jan., I, p. 125.
 11. BINET (L.) et GIROUD (A.). 1928. — Glandes surrénales et glutathion. *C.R. Soc. Biol.*, 11 février.
 12. BLANCHETIÈRE (A.), BINET (L.) et ARNAUDET (A.). 1930. — Synthèse du glutathion dans la glande surrénale. *C.R. Soc. biol.*, 3 mai.
 13. BRENNER (O.), 1928. — Addison's disease with atrophie of the cortex of the suprarenals. *Quart. J. Med.*, oct., p. 121.
 14. BRITTON (S.-W.), FLIPPIN (J.-C.) et SILVETTE (H.), 1931. — L'administration orale de l'extrait cortico surrénal. *Journ. of Physiol.*, décembre, p. 44.
 15. BRITTON (S.-W.) et SILVETTE (H.), 1931. — Quelques effets de l'extrait cortico-surrénal et d'autres produits sur les animaux décapsulés. *Journ. of Physiol.*, décembre, p. 15 et science 30 octobre, p. 441.
 16. BRITTON (S.-W.) et SILVETTE (H.), 1931. — L'hormone cortico-surrénale.
— Science II, pp. 322 et 373 et *Am. Journ. of Physiol.*, t. xcvi, p. 507.
 17. BROWN (A.-M.), 1932. — Case improved by suprarenal extract (Addison's disease). In *Bull. Vet. Admin.*, March.
 18. BROWN-SEQUARD, 1856. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales, *Arch. gén. de Médec.*
 19. CAMERON (A.-T.) et WHITE (F.-D.). 1928. — Essais pour concentrer le principe actif du cortex surrénal, *Tr. Roy. Soc. Canada*, t. xxii, p. 145.
 20. CATEL, 1931. — L'influence de l'écorce des surrénales sur la formule sanguine, *La Vie méd.*, 10 mars, p. 249.

21. DIEULAFOY, 1897-1898. — *Maladie d'Addison sans teinte bronzée. Formes frustes. Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu, Paris.*
22. GREENE (C.-H.) et ROWNTREE (L.-G.), 1931. — *Traitement de la maladie d'Addison. Proceedings Staff Meetings Mayo-Clinic, 20 mai, p. 305.*
23. GREENE (C.-H.) et ROWNTREE (L.-G.), 1932. — *Metabolic studies in Addison's disease : the effect of treatment with the cortical hormone of the suprarenal gland. Amer. Journ. Med. Sc., jan., p. 1.*
24. HARROP (G.-A. Jr) SWINGLE (W.-W.) et PFIFFNER, 1931. — *Études sur le métabolisme et l'hormone corticale, Journ. Biol., Chem., juin, pp. 55-57.*
25. HARROP (G.-A.), PFIFFNER, WEINSTEIN (A.) et SWINGLE (W.-W.), 1931. *Nouvelles études sur l'hormone cortico-surrénale. Science, t. LXXIII, p. 683.*
26. HARROP (G.-A.), PFIFFNER (J.-J.), WEINSTEIN (A) and SWINGLE, 1932. — *A biological Method of assay of the Adrenal Cortical Hormone. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., jan., p. 449.*
27. HARROP (G.-A.) and WEINSTEIN (A.), 1932. — *Addison's Disease treated with suprarenal Cortical hormone (Swingle Pfiffner), Journ. Amer. Med. Ass.-april 30, p. 1525.*
28. HARROP (G.-A.) and WEINSTEIN (A.), 1932. — *Further studies on the action of the suprarenal cortical hormone, Journ. Amer. Med. Ass., july, 16, p. 251.*
30. HARTMAN (F.-A.) Mac ARTHUR (C.-G.) et HARTMAN (-E) 1927. — *Une substance qui prolonge la vie de chats décapsulés. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., oct, p. 69.*
31. HARTMAN F.-A.), GRIFFITH (F.-R. Jr.) et HARTMAN W.-E.), 1928. — *Observations de chats surrénalectomisés traités par l'hormone corticale, Am. Journ. Phys., t. LXXXVI, p. 360.*

32. HARTMAN (F.-A.), BROWNELL (K.-A.), et HARTMAN (W.-E.), DEAN (G.-A.) et Mac ARTHUR (C.-G.), 1928. — L'hormone du cortex surrénal. *Am. Journ. Physiol.*, t. LXXXVI, p. 353.
33. HARTMAN (F.-A.) et BROWNELL (K.-A.) 1929 — L'hormone cortico-surrénale. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, t. XXVII, p. 938.
34. HARTMAN (F.-A.), BROWNELL (K.-A.) et HARTMAN (W.-E.), 1930. — Nouvelles études sur l'hormone cortico-surrénale. *Am. Journ. Physiol.*, t. LXXXV, p. 670.
35. HARTMAN (F.-A.) et THORN (G.-W.), 1930. — Une méthode biologique de mesure de la « Cortine ». *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, t. XXVIII, p. 94.
36. HARTMAN (F.-A.), 1930. — Cortine. Hormone vitale du cortex surrénal. *Endocrinology*, t. XIV, n° 229
37. HARTMAN (F.-A.), BROWNER and CROSBY 1931. — The relation of cortine to the maintenance of body temperature. *Amer. Journ. Physiol.*, november, p. 674.
38. HARTMAN (F.-A.), 1931. — Accroissement de résistance au froid par la « cortine » d'animaux surrénaectomisés. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, avril, p. 702.
39. HARTMAN (F.-A.), BROWNELL (K.-A.) et CROSBY (A.-A.) 1931. — Quelques particularités de la préparation de la « cortine ». *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, juin, p. 926.
40. HARTMAN (F.-A.) and SCOTT (W.-I.). 1932. — Protection of adrenalectomized animals against bacterial intoxication by an extract of adrenal cortex. *Journ. Exper. Med.*, jan., p. 63.
41. HARTMAN (F.-A.) THORN. LOCKIE, GREENE, BOWEN, 1932. — Treatment of Addison's disease with an extract of the suprarenal cortex (Cortin). *Journ., Amer. Med. Ass.*, March 5, p. 788.
42. HARTMAN (F. A.), LOCKWOOD and LOCKIE, 1932. — Lowered resistance to Heat in adrenal insufficiency. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, jan. 29, p. 409.

43. HARTMAN (F.-A.) et ARON (A. H.), 1932. — Cortin. (suprarenal preparation). *Endocrinology*, jan.- feb.
44. HARTMAN (F.-A.), CLAYTON, GREENE, BYRON, BOWEN, THOWN, 1932. — Further experience with Cortine therapy. *Journ. Amer. Med. Ass.*, oct. 29, p. 1478.
45. HORAK (J.-), 1932. — Case successfully treated with Cortin (Suprarenal preparation) and Adrenal Cortex extract. *Endocrinology*, may-june.
46. HOUSSAY (B.-A.) et MARENZI (D.-A.), 1931. — Les extraits corticaux protègent les rats surrénalectomisés contre certains poisons. *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1931, VII, p. 158, *C.R. Soc. Biol.*, 16 juillet, p. 1199.
47. JACCOUD, 1866. — *Diction. de Médecine et de Chirurgie pratique*, t. V, art. « Bronzée » (maladie).
48. KEMPER (C.-F.) et DICKMAN (P.-A.), 1931. — Hormone corticale. *Colorado Med.*, juillet, t. XXVIII, p. 298.
49. KEMPER (C.-F.) et DICKMAN (P.-A.), 1932. — Hormone of Suprarenal Cortex. *Colorado Med.*, 29, March.
50. KINTNER et LYMBURNER, 1931. — Treatment by cortical hormone of Swingle and Pfiffner. (Addis. Disease). *Minnesota Med.*, 14 may.
51. KOEHLER (A.-H.), 1929. — Hormones de la glande surrénale. *Proc. Inst. Med.*, Chicago, 15 février, t. VII, p. 147.
52. KOEHLER (A.-H) et Mc LEAN (F.-C.), 1929. — Études cliniques sur la thérapeutique surrénale. *Tr. A. Am. Physicians*, mai, t. XLIV, p. 300.
53. KOVACS (W.) 1928. — Zur Nebennierenpathologie. *Beitr. zur path. Anat. u. z. allg. Path.*, feb., p. 213.
54. LANGLOIS, 1897. — Traitement des symptômes qui suivent l'ablation bilatérale des capsules surrénales des lapins, cobayes et chiens, Thèse de Paris.
55. LAROCHE (Guy), 1923. — Capsules surrénales et cholestérine. *Revue française d'endocrinologie*, t. 1^{er}, pp. 185-209.

56. LASÈGUE, 1856. — Archives générales de Médecine, mars in *Trousseau*, Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, t. III, 1873, Paris (Baillièrre et fils).
57. LEULIER (A.) et REVOL (L.), 1931. — Recherches chimiques chez les mammifères, Études comparées des zones médullaire et corticale, Bull. Soc. Chim. Biol., mars, pp. 211 et C. R. Soc. Biol., 16 février 1931, p. 667.
58. LOEPER, DECOURT et GARCIN, 1926. — La fonction soufrée de la surrénale, Presse Médicale, n° 77, pp. 1209-1210.
59. MARINE (D) et BAUMANN (E.-d.) 1927. — Durée de la survie des chats surrénalectomisés. The Amer. J. of Phys., t. LXXXI, p. 86.
60. MIRA (M. FERREIRA de) et FONTÈS (J.), 1931. — Fatigue musculaire chez les lapins après surrénalectomie bilatérale. C.R. Soc. Biol., 16 juillet p. 1167.
61. MIRA (M. FERREIRA de) et JACOBSONHN 1931 — Extraits. du cortex surrénal et leur influence sur la survie de cobayes décapsulés. Arch. portug. de Soc. Biol., t. III, n° XXV.
62. MOUZON (J.), 1928. — Les fondements scientifiques de l'opothérapie surrénale corticale. Presse Méd., 31 octobre p. 1379.
63. MULON et PORAK, 1914. — Excrétion de cholestérine dans le sang par les cellules du cortex surrénal. C.R. Soc. de Biol., t. LXXVII, p. 406.
64. OPPENHEIM (R.), 1901. — La fonction antitoxique des capsules surrénales. Étude expérimentale, anatomique et clinique de la glande surrénale dans les infections et les intoxications aiguës, Thèse de Paris.
65. PENTZ (I.), 1927. — Guérison d'un syndrome d'Addison par la prise prolongée de glandes surrénales crues. Nederlandsch Tijdschrift von Geneeskunde, 18 juin.
66. PERLA (D.) and MARMORSTON-GOTTESMAN, 1931. — Effect of injections of Cortin on resistance of supra-renalectomized rats. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., febr., p. 475.

67. PERKINS (Percy), MEMPHIS TENRI, 1932. — Addison's disease and pregnancy. Journ. Amer. Med. Ass., oct. 29, p. 1500.
68. PORAK et QUINQUAUD, 1914. — Teneur du sang veaux surrénal en cholestérine dans diverses conditions expérimentales, C.R. Soc Biol, t xxvii, p. 368.
69. RAYER, 1837 — Recherches anatomo-pathologiques sur les capsules surrénales. Expérience.
70. RÉGNIER (M.-T.) et SIMONNET (H.), 1932 — Sur le pouvoir hyperglycémiant de certains extraits de la substance corticale de la glande surrénale. Bull. Soc. Chimie Biol, avil, p. 614,
71. REISS (Max), 1930. — Études sur les fonctions des surrénales. Endocrinologie. t. vi, n° 5.
72. ROGER (H.), 1910. — Les substances hypotensives des capsules surrénales. C.R. Soc. Biol., 16 juillet, p. 160.
73. ROGOFF (I.-M.) and STEWART, 1926. — Studies on Adrenal insufficiency in dogs. Amer. Journ. Physiol., nov., p. 711.
74. ROGOFF (I.-M.) and STEWART, 1927. — The influence of adrenal extracts on the survival period of adrenalectomized Dogs. Science, october, p. 327. Amer. J. Physiol., 1928, 84, p. 660.
75. ROGOFF (I.-M.) and DOMINGUEZ (R.), 1927. — Blood pressure following adrenalectomy. Am. Journ. Physiol., december, p. 84.
76. ROGOFF (I.-M.) and STEWART, 1928. — Studies on adrenal insufficiency. Amer. Journ. Physiol., 84, p. 649.
77. ROGOFF (J.-M.), 1929. — Les fonctions de la surrénale. Endocrinologie, p. 256.
78. ROGOFF (I.-M.) et STEWART (G.-M.), 1929. — Les fonctions des glandes surrénales. Congrès Intern. de physiologie. Résumé. Amer. Journ. Physiol., 1929, p. 497.

79. ROGOFF (I.-M.) and STEWART, 1929 — Suprarenal cortical extracts in suprarenal insufficiency (Addison's disease) Journ. Amer. Med. Ass., may II, p. 1569.
80. ROGOFF (I.-M.), 1930. — Clinical experimental studies on adrenal insufficiency and Addison's disease and the treatment of such conditions by interrenalin. Proc. California Acad. Med.
81. ROGOFF (I.-M.), 1931. — Diagnosis and treatment of Addison's disease. Canad. Med. Ass. Journ., jan., p. 43-51.
82. ROGOFF (I.-M.), 1932. — Experimental production of chronic and subacute adrenal insufficiency in dogs and cats. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 29, p. 1240.
83. ROGOFF (I.-M.), 1932. — Addison's Disease, further treatment with « interrenalin » (Adrenal cortical extract) Journ. Amer. Med. Ass., 15 oct., p. 1309.
84. ROSENTHAL (F.), 1929. — Addison's Disease therapy : preparation of extract of suprarenal Cortex. Verhandl. d. deutsch. Ges. f. innere. Med. Kon.
85. ROWNTREE (L.-G.), 1925. — Études sur la maladie d'Addison. Journ. Amer. Med. Ass., 31 janvier, p. 327.
86. ROWNTREE (L.-G.), GREENE (C.-H.), SWINGLE (W.-W.) et PFIFFNER (J.-H.), 1930. — Traitement de malades atteints de maladie d'Addison par « l'hormone corticale » de Swingle et Pfiffner. Science, 7 nov., p. 482.
87. ROWNTREE (L.-G.), GREENE, SWINGLE and PFIFFNER, 1931. — Addison's disease. Experiences in Treatment with various suprarenal preparations. Journ. Amer. Med. Ass., janv. 24, p. 231.
88. — Addison's disease therapy : Cortical Hormone of suprarenal gland ; summary of immediate results in 20 cases treated with preparation made by Swingle and Pfiffner. Jour. Amer. Med. Ass., nov. 14.

89. ROWNTREE, GREENE, 1932. — Further studies in Addison's Disease. Jour. Amer. Med. Ass., july, 16, p. 251.
90. SCHILL, 1931. — Sur un cas de maladie d'Addison amélioré par absorption de capsule surrénale crue, depuis deux ans et demi. Med. Klin. 18 sept. p. 1390.
100. SERGENT (E.) et BERNARD (L.), 1903. — Insuffisance surrénale, Paris Masson.
101. SERGENT (E.) et RIBADEAU DUMAS, 1906. — Le phénomène de la ligne blanche surrénale, Soc. Méd. des Hôp., 6 juillet.
102. — 1921. — L'insuffisance surrénale devant les récentes critiques des physiologistes, Presse Méd., 12 octobre.
103. — 1923. — Insuffisance surrénale, Presse Méd., 12 mai.
104. — 1927. — Opothérapie surrénale (Les progrès récents en thérapie endocrinienne), I.-B. Baillière, Paris.
105. SERRA (V.), 1931. — Conceptions modernes du traitement de la maladie d'Addison, Policlinico sezprat, 25 mai, p. 733.
106. SEZARY (Albert), 1908. — Les glandes surrénales des tuberculeux. Soc. de biol., 13 décembre.
107. — 1910. — Pression artérielle et glandes surrénales chez les tuberculeux. Arch. du malade du cœur et du sang, février.
108. — 1913. — Les syndromes surrénaux musculaires. Semaine Médicale, 5 février.
109. — 1914. — Syphilis et glande surrénale, Gaz. des Hôp. 14 juillet.
110. — 1922. — Formes cliniques et traitement de l'insuffisance surrénale. Presse Médicale, 22 septembre.
111. — 1923. — Le domaine de l'insuffisance surrénale aiguë. Revue de Méd.
112. SIMONNET. (H.), 1932. — Quelques remarques au sujet de l'action pharmacodynamique des extraits cortico surrénaux. Paris Médical, 2 Juillet.

113. SIMPSON (S.-L.), 1931. — Maladie d'Addison traitée par un extrait cortical par voie intraveineuse. Proc. Royal. Soc. Méd., février, p. 497.
114. — The effect of the suprarenal Cortex in Addison's disease. Journ. Physiol. 72, p. 4.
115. SIMPSON (Levy), 1932. — Addison's Disease and its tréatment by Cortical extract. Quarterly J. of. Med., London.
116. SIMPSON (Levy), 1932. — La maladie d'Addison et son traitement par l'extrait cortical. British Medical journal, octobre, 1.
117. STEWART (G.-N.) and ROGOFF (I.-M.), 1917. — Quantitative experiments on the liberation of epinephrine from the adrenals after section of their Nerves, with special reference to the question wether epinephrine is indispensable for the organism. Journ. Pharmacol. and exper. therap., july, p. 1.
118. — 1919. — Further Observations showing that epinephrine from the adrenals is not indispensable. Am. Journ. Physiol., may, p. 397.
119. — 1929. — Les glandes surrénales. Arch. of Intern. Med. juin, n° 6.
120. — 1929. — Études sur la signification fonctionnelle du cortex surrénal. Amer. Journ. Physiol., t. LXXIX, p. 666.
121. SWINGLE (W.-W.) et PFIFFNER (J.-J.), 1929. — Préparation d'un extrait actif de cortico-surrénale. Anat. Record., p. 225.
122. SWINGLE (W.-W.) and PFIFFNER (J.-J.), 1930. — An aqueous extract of the suprarenal cortex which maintains the life of bilaterally adrenalectomized cats. Science, March. 21, p. 321.
123. SWINGLE (W.-W.) et PFIFFNER (J.-J.), 1931. — Études sur la cortico-surrénale. I. Effets d'une fraction lipéidique sur le cycle vital de chats surrénalectomiés. Amer. Journ. Physiol., janvier, pp. 153-164-180.

124. SWINGLE (W.-W.) et PFIFFNER (J.-J.), 1931. — L'hormone corticale de la glande surrénale. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, feb., p. 510.
 125. SWINGLE (W.-W.) et PFIFFNER (J.-J.), 1931. — Préparation et propriétés chimiques de l'hormone corticale. *Amer. Journ. Physiol.*, août, p. 144 et *Endocrinology*, juillet-août, 1931, p. 335.
 126. TERPLAN (K.) and SANES (S.), 1932. — Pathological report of case treated with Cortin. *Endocrinology*, jan.-feb., pp. 43, 44, 69.
 127. THOMPSON (I.-T.) and WHITEHEAD (R.-W.), 1931. — Clinical results from use of adreno-cortical extract as prepared by method of Swingle and Pfiffner. *Endocrinology*, nov.-dec., p. 495.
 128. TOURNADE et CHABROL, 1923. — L'adrénalinémie. *Revue de Médecine*, 1923, pp. 222, 245.
 129. TOURNADE (A.) et CHABROL (M.), 1925. — Réalité de l'adrénalinémie physiologique. Sa fonction cardio et angio-tonique. *C.R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, p. 587.
 130. TROUSSEAU. — Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, t. III, 1873, Paris (Baillière et fils).
 131. WELLS (H.-G.) 1930 — (Oct) — Addison's disease with selective destruction of the suprarenal, cortex. *Arch. Path.*, 10, p. 499.
 132. ZWEMER (R.-L.), 1931. — Un extrait cortico-surrénal. Sa préparation ; son emploi expérimental et clinique. *Endocrinology*, sept.-octobre, p. 382.
 133. ZWEMER (R.-L.), AGATE (F.-J.-Jr.) et SCHROEDER (H.-A.) 1931. — Préparation d'un extrait cortico-surrénal *Proc. Soc. Exper. Biol., and Med.*, pp. 721 et 723.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

I. <i>L'insuffisance surrénale en général. — Généralités</i>	17
A. <i>L'insuffisance surrénale expérimentale</i>	20
1. <i>La surrénalectomie totale</i>	
a) <i>En un temps</i>	
b) <i>En deux temps</i>	
2. <i>La destruction lente des surrénales</i>	21
3. <i>Aperçu sur les fonctions de la surrénale</i>	23
B. <i>L'insuffisance surrénale en clinique</i>	24
1. <i>Historique</i>	
2. <i>L'insuffisance surrénale sans mélanodermie</i> <i>(Syndrome de Sergent-Bernard)</i>	25
3. <i>L'insuffisance surrénale avec mélanodermie</i> <i>(maladie d'Addison)</i>	26
a) <i>Description clinique</i>	
b) <i>Syndrome humoral</i>	27
C. <i>Thérapeutique</i>	28
1. <i>Thérapeutique spécifique</i>	
a) <i>Les substances employées</i>	
1. <i>Glande totale</i>	
2. <i>Adrénaline</i>	
3. <i>Cortine</i>	
<i>Définition de l'action pharmacodynamique de la</i> <i>cortine, titrage</i>	30
<i>Préparation des extraits corticaux, mode d'emploi</i> <i>thérapeutique</i>	37
2. <i>Traitement adjuvant</i>	39
II. <i>Etude analytique de quelques cas</i>	40
A. <i>Observation personnelle</i>	
B. <i>Autres observations</i>	53
a) <i>Cas dans lesquels LES MALADES VIVENT ENCORE</i> <i>au moment de la publication de l'observation</i>	
1. <i>Le traitement a débuté lorsque les malades</i> <i>étaient encore en assez bon état général</i>	
2. <i>Le traitement a débuté lorsque les malades</i> <i>étaient dans un état général grave</i>	58
b) <i>Cas avec TERMINAISON FATALE</i>	69
CONCLUSION	31
BIOGRAPHIE	85

